

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA MÉDICA Y BIOLOGÍA
MOLECULAR E INMUNOLOGÍA



Cálculo de un índice de riesgo de padecer
diabetes gestacional para su uso como
cribado universal

Tesis Doctoral

José María Maesa Márquez

Directores de Tesis

Dra. Dña. Patricia Fernández Riejos

Prof. D. Víctor Sánchez Margalet

Sevilla 2018



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA MÉDICA Y BIOLOGÍA
MOLECULAR E INMUNOLOGÍA

**Cálculo de un índice de riesgo de padecer
diabetes gestacional para su uso como cribado
universal**

Trabajo realizado para optar al grado de doctor por el Licenciado

José María Maesa Márquez

VºBº por los Directores de Tesis

Dra. Dña. Patricia Fernández Riejos Prof. D. Víctor Sánchez Margalet

El doctorando

José María Maesa Márquez

**Cálculo de un índice de riesgo de padecer
diabetes gestacional para su uso como cribado
universal**

Resumen

Título: Cálculo de un índice de riesgo de padecer diabetes gestacional para su uso como cribado universal

Introducción: El diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional sigue careciendo de una estrategia consensuada y definitiva. Se trata de un problema dinámico en el que la solución debe depender de las características de la población a la que se esté atendiendo y de los recursos de los que se disponga.

Por eso siguen surgiendo nuevas ideas para construir nuevos algoritmos diagnósticos mejor adaptados a las características de la población. En muchos casos se incluyen marcadores que complementan la sobrecarga oral de glucosa, como método más extendido y eficaz, generalmente no para sustituirla completamente, sino para complementarla y constituir estrategias diagnósticas, más complejas, pero más eficaces.

Aunque la validez como pruebas diagnósticas de la sobrecarga oral de glucosa para la confirmación de la diabetes gestacional es difícilmente superable, también presenta debilidades. La reproducibilidad de la sobrecarga de glucosa es baja, sobre todo si se compara con otros biomarcadores relacionados como la hemoglobina glicada. Además, su utilización de manera generalizada supone un gasto importante de recursos.

Aunque el inconveniente más grave es el causado a las propias gestantes, que deben, no sólo perder una parte de su jornada laboral para realizarse el test, sino sufrir la incomodidad de la prueba que, en no pocas ocasiones, están asociadas con malestar o náuseas. En el caso del test de O'Sullivan que se utiliza como cribado universal en nuestro entorno, a estos inconvenientes se podría sumar el de una sensibilidad limitada.

Objetivos: Primero estudiar varios parámetros de laboratorio (hemoglobina glicada, glucemia basal, perfil lipídico y perfil tiroideo) para su posible utilización como marcadores de diabetes gestacional. Y segundo, utilizar los parámetros con una mayor relación con la diabetes gestacional para determinar un índice de riesgo, que pueda ser utilizado a modo de cribado en el segundo trimestre que pueda reducir el número de test de O'Sullivan realizados.

Material y métodos: Como estudios previos se realizaron tres estudios retrospectivos con los datos de las gestantes atendidas en el Hospital Virgen Macarena en los últimos años para establecer la relación que, en nuestra población, mantienen la

glucemia basal, el perfil lipídico y el perfil tiroideo con la diabetes gestacional, así como su capacidad diagnóstica. También se realizó un estudio prospectivo para evaluar la hemoglobina glicada como marcador de diabetes gestacional.

El estudio principal fue un estudio prospectivo en el que se seleccionaron 507 gestantes que acudieron a nuestro centro a realizarse el test de O'Sullivan entre la 24ª y 28ª semanas de gestación, y a las que se determinó hemoglobina glicada, glucemia basal, perfil lipídico (colesterol y triglicéridos) y perfil tiroideo (tirotropina y tiroxina libre).

La población se dividió en dos grupos, diabéticas (27) y no diabéticas (480), se utilizó una regresión logística multivariante para obtener los parámetros de varios modelos de predicción de diabetes gestacional. A partir de la probabilidad de padecer diabetes gestacional que devuelve el modelo se obtuvo el índice de riesgo de diabetes gestacional. Se determinó la curva ROC y se establecieron puntos de corte que optimizaran sensibilidad y especificidad.

Resultados: De acuerdo con los estudios previos, los parámetros con mejor rendimiento diagnóstico fueron hemoglobina glicada, glucemia basal y triglicéridos, que se utilizaron para determinar un índice de riesgo de diabetes gestacional (IRDMG). Trazamos la curva ROC y se calculó AUC = 0,912 (0,847-0,978). A partir de la curva ROC hemos propuesto dos valores de IRDMG: $\geq 8,5$ y $\geq 20,3$ que con sensibilidades respectivas de 100% y 95,8%, servirían para descartar la diabetes gestacional. De esta manera habría entre un 25% y un 56% de gestantes que evitarían el test de O'Sullivan, según el punto de corte elegido, con valores predictivos negativos de 100% y 99,65% (sin falsos negativos para el primer punto de corte y 1 falso negativo, el 3,7% de las diabéticas, en el segundo punto de corte).

A su vez, proponemos dos puntos de corte altos, IRDMG ≤ 112 y ≤ 710 , con especificidades respectivas de 95,2% y 99,4%, de manera que las gestantes por encima de este punto de corte deberían ser consideradas de alto riesgo y serían sometidas, sin necesidad de test de O'Sullivan, a la sobrecarga oral confirmatoria de 100 g. En estas condiciones clasificaríamos 7,4% de gestantes en el primer punto de corte y 1,2% en el segundo. Las gestantes con valores de IRDMG en la zona gris situada entre los valores bajo y alto del índice seleccionados, seguirían la estrategia habitual de test de O'Sullivan seguido de sobrecarga oral en el caso de que éste iguale o supere los 140 mg/dl.

Conclusiones: Mediante el empleo como cribado previo al test de O'Sullivan de un índice de riesgo basado en glucemia basal, hemoglobina glicada y triglicéridos se pueden detectar gestantes en bajo riesgo de padecer diabetes gestacional, evitando realizar un 25% de test de O'Sullivan, con una sensibilidad del 100%, o hasta un 56%, con una sensibilidad del 95,8%.

Agradecimientos

Para rastrear en estos agradecimientos el origen de la motivación que ha concluido en este trabajo, me temo que tendré que remontarme a hace doce años. Fue entonces que Peter Dalko, un sabio y entusiasta profesor de química húngaro, decidió acogerme en su laboratorio de síntesis en pleno Saint-Germain-des-Prés, en París, donde me pasé seis meses persiguiendo huidizas moléculas entre rotavapores y columnas de separación. El viejo edificio de los laboratorios parecía sacado de una gris distopía, y recuperar 100 microgramos de algo desconocido después de tres días de síntesis era directamente una distopía. Pero sólo había que recorrer unos metros para salir al Sena. Los días que hacía bueno, mis compañeros Isabelle, Guillaume, Christophe y yo comíamos en el Pont des Arts. Además, y por si fuera poco, Guillaume me regaló, nada más y nada menos, que el Jazz y la Bretaña.

Peter solía silvar distraídamente rapsodias de su compatriota Liszt, y en mi recuerdo fue con ese preámbulo que me lo dijo: “tengo una beca para ti, para que hagas el doctorado conmigo”. Ahora no sería capaz de rechazar algo así, pero entonces era aún lo bastante ingenuo como para pensar que mis dudas eran porque en realidad mi lugar estaba en otro sitio.

Después, otro laboratorio, menos distópico, menos literario, el Centro Nacional de Microelectrónica en el campus de la Universidad Autónoma de Barcelona. La *idíllica* Cerdanyola. Allí me acogió Francesc Xavier Muñoz durante cuatro años, y Eva Baldrich me tuvo entretenido con placas ELISA y Javier del Campo con electroquímica. Y puede que por Cerdanyola no pasara el Sena, pero a cambio estaban mis compañeros Olivier, Bergoi, Ester, Raquel, Diana, Nuria... y sobre todo Isa y la filosofía en torno a un chocolate a la taza, y Fortià y las conversaciones que rondaban el apocalipsis. El friquismo no es lo mismo desde que dejamos de vernos. Por otro lado, la ominosa sombra del doctorado me continuaba acechando. Pero aún la ingenuidad me ayudó en mis decisiones y de nuevo opté por no perder la virginidad de licenciado y no consumarme como doctor en aquel momento y aquel lugar.

Y entonces, un día como cualquier otro de septiembre de 2013, me inscribí para hacer el QUIR. Aún no lo sabía, pero meses después, cuando en mayo empecé mi residencia en un lugar con más pinta de planta industrial que de laboratorio, cuando vi la ciencia funcionando a ritmo fabril, cuando vi la tendencia al caos de un hospital y las manos de los facultativos intentado ponerle orden, mi vieja ingenuidad se levantó de su falsa tumba y me dijo, “¿ves?, tenías que esperarte a esto”.

Pronto, Concepción González, jefa de servicio, y Antonio Barco, mi tutor, después de acogerme con hospitalidad en el laboratorio y hacerme sentir como en

casa, empezaron a hablarme de la posibilidad de un doctorado. Y pronto decidí que aquí sí quería perder mi virginidad de licenciado y convertirme, por fin, en un doctor adulto.

Ha habido un puñado de rotaciones que me han aportado mucho en mi residencia, pero una concretamente me marcó. Fue la rotación por Bioquímica General, y no tanto por el contenido de la misma, sino por su adjunta, la Dra. Patricia Fernández Riejos, una de mis directores de tesis, que desde el primer momento me transmitió su entusiasmo, me supo dar confianza e hizo que todo se volviera mucho más sencillo de lo que es. Fue bastante evidente saber a quién proponerle que me dirigiera la tesis.

Mi otro director de tesis, el Profesor Víctor Sánchez Margalet, es un referente del laboratorio y un oráculo científico al que acudir en momentos de duda. Ha sido un honor que haya dirigido mi tesis.

Esta tesis está totalmente imbricada con mi residencia. Cuatro años en los que por fin me he encontrado profesionalmente; en los que he aprendido infinitamente de Caty, Antonio Barco, Tere, Pilar, Carmen Bermudo, Antonio Pérez, Cristina, Aurelia, Carmen González, Jose Antonio, Flori, Enrique, Juanma y Concha, como mis adjuntos, y Paloma, como mi *R mayor*, además de todo el personal técnico; pero si he aprendido infinitamente, la paradoja es que también me he sentido infinitamente ignorante.

Y por si esto fuera poco, estos cuatro años me han dado un grupo de compañeros, ya amigos, sin igual. No quiero entrar en descripciones detalladas para poder mantener la ambigüedad del término “sin igual”.

El caso es que no tendría que agradecerles nada porque el simple hecho de coincidir con ellos no es mérito suyo, sino del azar, y esa ha sido la mayor suerte. Pero encima es que los malditos abomasos no se han limitado a ser mis compañeros, es que se han comportado de tal forma que me obligan a decir cosas de ellos. De Jose, que tu sabiduría es tal, que tiene efectos relativistas en el espacio-tiempo. De Isa, que si fueras más eficaz, harías magia. De Gracia, que odio que te subestimes tanto porque, honestamente, creo que eres más lista, más guapa, aunque no más alta, que la mayoría. De Julia, que ojalá te presentaras a presidenta del gobierno (del mundo), yo te votaría. De Sandra, que a mi no me engañas, sé que eres una crack. Y de María, que fuiste la primera persona que conocí al llegar al universo paralelo de la Bioquímica Clínica, y creo que no era posible un mejor comienzo.

Para terminar, agradezco a mi madre, porque sus torrijas han sido fundamentales en la consecución de este trabajo. A mi padre, porque algo habrá hecho que merezca ser agradecido. A Delia, que espero siga sigiendo sólo mis pasos buenos, el resto, soy yo el que sigue los suyos. A Caty, porque aún no entiendo cómo es posible, pero es mi mujer. Y a Lena, por su apoyo incondicional, aunque un tanto interesado.

Índice

Introducción-----	27
1. Definición y prevalencia de la diabetes gestacional-----	29
2. Cambios asociados a la gestación -----	32
2.1. Cambios metabólicos: anabolismo facilitado -----	32
2.2. Resistencia a la insulina -----	33
2.3. Fisiopatología de la diabetes gestacional -----	34
3. El diagnóstico de la diabetes gestacional -----	37
3.1. Pruebas diagnósticas: de O'Sullivan a Carpenter y Coustan -----	37
3.2. La prueba de cribado de la diabetes gestacional -----	39
3.3. Cribado en el primer trimestre-----	40
3.4. Estudio HAPO: otro intento de universalizar los criterios diagnósticos-----	42
3.5. El protocolo de la diabetes gestacional en Andalucía -----	44
4. Factores de riesgo para la diabetes gestacional-----	46
5. Complicaciones derivadas de la diabetes gestacional -----	48
6. Biomarcadores de diabetes gestacional -----	51
6.1. Hemoglobina glicada -----	52
6.2. Glucemia basal -----	55
6.3. Perfil lipídico -----	56
6.4. Perfil tiroideo-----	57
7. Modelos logísticos en el diagnóstico de diabetes gestacional-----	60
1. Hipótesis-----	65
2. Objetivos -----	65
Material y métodos-----	70
1. Estudios preliminares-----	69
1.1. Hemoglobina glicada como test de cribado de diabetes gestacional -----	69
1.1.1. Diseño del estudio y población -----	69

1.1.2.	Análisis estadístico y rendimiento diagnóstico -----	70
1.2.	Glucemia basal como test de cribado de diabetes gestacional -----	70
1.2.1.	Diseño del estudio y población -----	70
1.2.2.	Análisis estadístico y rendimiento diagnóstico -----	71
1.3.	Estudio de la relación del perfil lipídico y diabetes gestacional -----	71
1.3.1.	Diseño del estudio y población -----	71
1.3.2.	Análisis estadístico y rendimiento diagnóstico -----	72
1.4.	Estudio de la relación del perfil tiroideo y diabetes gestacional -----	72
1.4.1.	Diseño del estudio y población -----	72
1.4.2.	Análisis estadístico -----	73
2.	Determinación de un índice de riesgo de diabetes gestacional -----	74
2.1.	Diseño del estudio y población -----	74
2.2.	Características de la población -----	75
2.3.	Construcción del modelo predictivo -----	76
2.4.	Evaluación de los índices de riesgo -----	77
3.	Revisión sistemática de la literatura: modelos logísticos y diabetes gestacional	78
	Resultados -----	79
1.	Estudios preliminares: asociación de diversos parámetros con la diabetes gestacional -----	81
1.1.	Hemoglobina glicada como test de cribado de diabetes gestacional -----	81
1.2.	Glucemia basal como test de cribado de diabetes gestacional -----	81
1.3.	Relación entre el perfil lipídico y la diabetes gestacional -----	81
1.4.	Relación entre perfil tiroideo y diabetes gestacional -----	85
2.	Estudio para determinar un índice de riesgo de DMG -----	88
2.1.	Población de estudio -----	88
2.2.	Construcción de los modelos predictivos de diabetes gestacional -----	90
2.2.1.	Modelo predictivo de diabetes gestacional I -----	90
2.2.2.	Modelo predictivo de diabetes gestacional II -----	90
2.2.3.	Modelo predictivo de diabetes gestacional III -----	91

2.2.4.	Modelo predictivo de diabetes gestacional IV -----	92
2.2.5.	Modelo predictivo de diabetes gestacional V -----	92
2.3.	Evaluación de los modelos predictivos-----	93
2.3.1.	Evaluación y rendimiento diagnóstico de IR _{DMG} I -----	93
2.3.2.	Evaluación y rendimiento diagnóstico de IR _{DMG} II-----	94
3.	Revisión sistemática de la literatura -----	97
Discusión-----		101
1.	Antecedentes-----	113
2.	Análisis de resultados-----	115
2.1.	Estudios preliminares-----	115
2.1.1.	Hemoglobina glicada como test de cribado de diabetes gestacional -----	115
2.1.2.	Glucemia basal como test de cribado de diabetes gestacional -----	116
2.1.3.	Estudio de la relación entre perfil lipídico y diabetes gestacional-----	117
2.1.4.	Estudio de la relación entre perfil tiroideo y diabetes gestacional -----	118
2.2.	Estudio final: determinación de un índice de riesgo de diabetes gestacional	119
Conclusiones-----		121
Referencias-----		135

Índice de figuras

Figura 1: Prevalencias de diabetes gestacional en Europa.....	31
Figura 2: Rol jugado por las adipoquinas en los cambios metabólicos del embarazo.	35
Figura 3: Algoritmo diagnóstico recomendado por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo.	45
Figura 4: Relación entre la hiperglucemia materna y el aumento de complicaciones en el parto.....	49
Figura 5: Reacción de formación de la hemoglobina glicada	53
Figura 6: Interacciones entre el metabolismo lipídico y la gestación.	56
Figura 7: Cambios en las hormonas tiroideas a lo largo del embarazo	58
Figura 8: Diagrama de flujo de las participantes en el estudio.	75
Figura 9: Histograma de distribución de la hemoglobina glicada.¡Error! Marcador no definido.	
Figura 10: Diagrama de cajas de hemoglobina glicada.. ¡Error! Marcador no definido.	
Figura 11: Curva ROC para la hemoglobina glicada como test diagnóstico de diabetes gestacional.	¡Error! Marcador no definido.
Figura 12: Histograma de distribución de la glucemia basal.¡Error! Marcador no definido.	
Figura 13: Diagrama de cajas de la glucemia basal..... ¡Error! Marcador no definido.	
Figura 14: Curva ROC para la glucemia basal como test diagnóstico de diabetes gestacional.	¡Error! Marcador no definido.
Figura 15: Histogramas de distribución de triglicéridos y colesterol total.....	82
Figura 16: Diagrama de cajas de triglicéridos y colesterol total.....	84
Figura 17: Curva ROC para triglicéridos y colesterol como pruebas diagnósticas de diabetes gestacional.	84
Figura 18: Histogramas de distribución de tirotrópina y tiroxina libre.....	85
Figura 19: Diagramas de caja de tirotrópina y tiroxina libre.....	86
Figura 20: Disfunciones tiroideas en la gestación	87
Figura 21: Curva ROC para el modelo de predicción de riesgo de DMG I.	¡Error! Marcador no definido.
Figura 22: Curva ROC para el modelo de predicción de riesgo de DMG II	95
Figura 23: Diagrama de flujo de la gestión documental.....	97
Figura 24: Algoritmo de aplicación del índice de riesgo de DMG.¡Error! Marcador no definido.	

Índice de tablas

Tabla 1: Factores de riesgo de DMG para realizar el cribado en el primer trimestre de gestación	41
Tabla 2: Criterios de diagnóstico de diabetes franca o pregestacional.....	41
Tabla 3: Criterios diagnósticos aceptados para la SOG (sobrecarga oral de glucosa) confirmatoria de DMG.....	43
Tabla 4: Rangos de referencia de perfil tiroideo para las gestantes del área atendida por el Hospital Macarena	73
Tabla 5: Valores de la hemoglobina glicada (HbA _{1c}) en la población de estudio ..	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 6: Puntos de corte para la HbA _{1c} como test de cribado de DMG	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 7: Descripción de la población del estudio	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 8: Puntos de corte para la glucemia basal como test de cribado de DMG..	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 9: Descripción de la población del estudio	83
Tabla 10: Relación entre triglicéridos y colesterol total y diabetes gestacional y test de O'Sullivan	83
Tabla 11: Descripción de la población del estudio	86
Tabla 12: Relación entre perfil tiroideo del primer trimestre y diabetes gestacional. ...	87
Tabla 13: Análisis de asociación de los parámetros de laboratorio considerados con la diabetes gestacional en la población del estudio	89
Tabla 14: Estudio de la asociación de la tirotrópica en el primer trimestre con la diabetes gestacional	90
Tabla 15: Modelo logístico predictivo de diabetes gestacional	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 16: Modelo logístico predictivo de diabetes gestacional (II).....	91
Tabla 17: Modelo logístico predictivo de diabetes gestacional (III).....	91
Tabla 18: Modelo logístico predictivo de DMG ajustado por colesterol total (IV)	92
Tabla 19: Modelo logístico predictivo de DMG ajustado por edad (V)	93
Tabla 20: Evaluación del modelo predictivo I	¡Error! Marcador no definido.

Tabla 21: Rendimiento diagnóstico de IR_{DMG} I	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 22: Evaluación modelo predictivo II	94
Tabla 23: Rendimiento diagnóstico IR_{DMG} II	96
Tabla 24: Revisión sistemática de la literatura de estudios que emplean modelos logísticos para identificar gestantes en riesgo de DMG durante el primer trimestre de gestación	99
Tabla 26: Rendimientos diagnósticos de los estudios incluidos en la revisión sistemática	100
Tabla 27: Rendimientos diagnósticos de los estudios incluidos en la revisión sistemática II	100
Tabla 28: Estudios publicados que contemplan la utilización de HbA_{1c} en el diagnóstico de diabetes gestacional	¡Error! Marcador no definido.

Abreviaturas

ACOG	American Colleges of Obstetrics and Gynecology
ADA	American Diabetes Association
AF	Antecedentes familiares
AP	Antecedentes personales
AUC	Área bajo la curva ROC
CC	Carpenter y Coustan
COL	Colesterol total
DE	Desviación estándar
DM	Diabetes Mellitus
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
E	Especificidad
EBCOG	European Board and College of Obstetrics and Gynecology
FN	Falsos negativos
GB	Glucemia basal
GEDE	Grupo Español de Diabetes y Embarazo
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
HbA1c	Hemoglobina glicada
hCG	Gonadotropina coriónica humana
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
IC	Intervalo de confianza
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Índice de masa corporal
IRDMG	Índice de riesgo de diabetes mellitus gestacional
LGA	Large for gestational age
LL	Logaritmo de la verosimilitud
lph	Lactógeno placentario humano

LR-	Razón de verosimilitud negativa
LR+	Razón de verosimilitud positiva
ML	Modelo logístico
NDDG	National Diabetes Data Group
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
P25	Percentil 25
P75	Percentil 75
PAI	Proceso Asistencial Integrado para el embarazo, parto y puerperio
r	Test de correlación de Pearson
S	Sensibilidad
SED	Sociedad Española de Diabetes
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SG	Semanas de gestación
SHBG	Globulina fijadora de hormonas sexuales
SOG	Sobrecarga oral de glucosa
T3L	Triyodotironina libre
T4L	Tiroxina libre
TBG	Globulina fijadora de la tiroxina
TG	Triglicéridos
TNF- α	Factor de necrosis tumoral α
TO	Test de O'Sullivan
TSH	Tirotropina
TSH 1erT	Tirotropina del primer trimestre
USPSTF	US Preventive Services Task Force
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

Introducción

1. Definición y prevalencia de la diabetes gestacional

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) es la complicación más frecuente en el embarazo. Está relacionada con otras muchas complicaciones que afectan tanto a la madre como al niño: macrosomía, parto prematuro o por cesárea, daños al nacer, hipoglucemia neonatal, preeclampsia, etc.¹

Y hasta aquí las certezas en lo que respecta a la DMG. El hecho es que se trata de una entidad compleja, de etiología no del todo dilucidada y límites difíciles de establecer. Su propia definición, la que está aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), tiene un carácter genérico muy significativo: *Intolerancia a la glucosa que provoca hiperglucemias de severidad variable, cuyo debut o diagnóstico se produce durante la gestación*².

Es difícil concretar de una manera sencilla más allá de lo que dice la definición oficial. La primera complejidad al intentar acotar lo que es la DMG es precisamente el contexto en el que se produce. El embarazo supone una etapa de enormes y rápidos cambios en la fisiología materna, que debe adaptar su cuerpo al nuevo rol protector y proveedor de energía y nutrientes para el feto³.

En ese contexto también se producen diversos cambios en el metabolismo materno, en especial a partir de la segunda mitad del embarazo, provocados por un aumento de la resistencia a la insulina. Esta resistencia, que ocurre en todas las gestantes, es crítica en el caso de mujeres con diabetes mellitus (DM) no diagnosticada o con algún tipo de disfunción relacionada con la DM, aunque aún no hayan debutado, o incluso nunca lo hagan. Además es suficiente para provocar una ruptura del equilibrio metabólico originando hiperglucemias no controladas, y con ellas, lo que se denomina DMG⁴.

Aunque existe un acercamiento mucho más profundo y preciso a la fisiopatología de la DMG que estos trazos genéricos que acabamos de dar, sigue existiendo una cierta vaguedad en la definición y etiología de la misma. Por un lado, porque la disfunción de partida en la gestante que finalmente desarrollará la DMG puede ser de diferentes tipos, y estar relacionada con DM tipo 2, tipo 1 u otras⁵. Y por otro lado, y quizás más importante, porque es complicado delimitar en qué punto se produce la ruptura del equilibrio metabólico que debe ser considerada patológica.

Por ello, para poder establecer un diagnóstico, siempre se ha hecho de una manera indirecta. Actualmente, el diagnóstico de la DMG se realiza atendiendo a las complicaciones que se han podido asociar a la hiperglucemia materna⁶. Se ha elegido

un punto a partir del cual se considera que, un aumento en la glucemia implica un riesgo claro de padecer complicaciones en el embarazo, el parto o en el neonato.

Sin embargo, hasta ahora no se ha podido hallar un consenso global sobre estos puntos de corte de la glucemia o la manera de determinarlos⁷. Incluso, el riesgo de padecer DMG es variable de una población a otra, según ciertos parámetros que se ha visto afectan a la misma, como la edad media de las gestantes o el grupo étnico al que pertenezcan⁸. Por ello, hablar de prevalencia es complicado, dada su variación según el criterio diagnóstico y la población de la que se trate.

La International Diabetes Federation (IDF) publicó en el 2013 que la prevalencia global de DMG se situaba en 16.9%⁹, dato que hay que manejar con precaución pues, como ya se ha dicho, existe bastante disparidad en los criterios diagnósticos empleados en los diferentes países.

Si se emplea un criterio diagnóstico homogéneo, también existe una variación considerable. Para el estudio *Hyperglycemia and Pregnancy Outcomes* (HAPO), los datos de prevalencia basados en sus criterios diagnósticos (criterios de la OMS) varían desde un 9,3% en Israel, hasta un 25,5% en California, con un promedio global de 17,8%¹⁰. Dato muy próximo al de la IDF.

La revisión que Buckley *et al.*¹¹ publicaron en 2011 recoge una instantánea de la prevalencia en Europa, en la que varía entre menos del 1% y más del 10%, aumentando con claridad en países de la zona mediterránea (**Figura 1**). En España, el criterio empleado habitualmente no es el de la OMS, sino el del Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE)¹², mucho menos inclusivo. Atendiendo a este criterio, la prevalencia en Andalucía¹³ es de un 5%. Utilizando los criterios OMS, el estudio San Carlos obtuvo una prevalencia del 35,5% de DMG en la Comunidad de Madrid¹⁴.

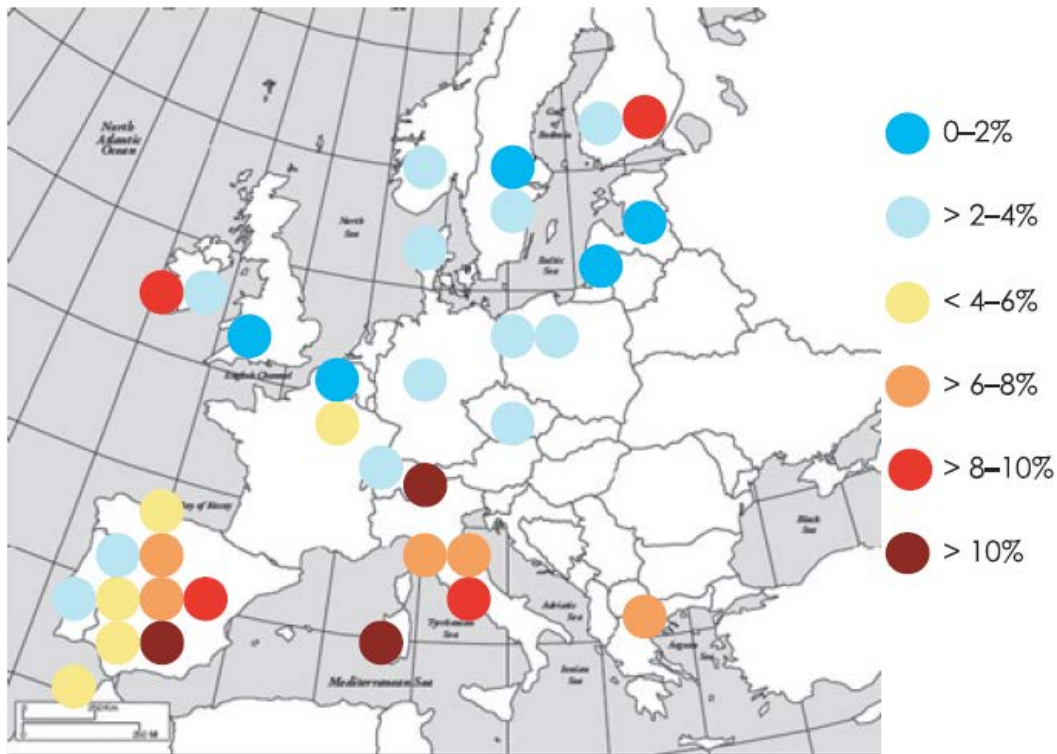


Figura 1: Prevalencias de diabetes gestacional en Europa. Mapa extraído de la revisión realizada por Buckley *et al.*¹¹ en 2011 que recoge las prevalencias en el continente europeo, en el que se observa con claridad la mayor frecuencia en las zonas cercanas al Mediterráneo.

Sea cual sea el enfoque que se adopte, o los criterios diagnósticos que se empleen, parece evidente que la DMG es un problema global que va en aumento. Su incidencia es creciente, dada su asociación con otras entidades, como la obesidad, el aumento de la edad gestacional y la propia DM¹. Su relación con complicaciones obstétricas o con el futuro desarrollo de DM hace que se le dedique, desde hace décadas, una enorme cantidad de recursos. Sin embargo, existen una gran cantidad de cuestiones no clarificadas y, especialmente en lo que atañe a este trabajo, en la optimización de su diagnóstico.

2. Cambios asociados a la gestación

Desde el comienzo del embarazo y durante toda la gestación, la fisiología de la mujer sufre una adaptación drástica que afectan a todos los sistemas. En esta adaptación intervienen una serie de hormonas, la progesterona y los estrógenos inicialmente, pero seguidos por una miríada de sustancias, ya sean de naturaleza endocrina, como el lactógeno placentario humano (lph), la prolactina o la gonadotropina coriónica humana (hCG), o comportándose como tal, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y adipocinas, y conducen hasta que el mero empuje mecánico del sistema feto-placentario sea el protagonista de los cambios.

El aumento de peso es de promedio unos 12,5 kg. Hecho que ocasiona que, para mantener una adecuada perfusión, se produzca el aumento en paralelo del volumen de sangre de hasta un 45%. A su vez, se incrementa el filtrado glomerular para atender el mayor volumen de sangre y se produce mayor cantidad de orina. Aumenta el ritmo cardíaco hasta en 15 latidos por minuto, y también se ven afectados el sistema respiratorio, con una considerable disminución de la reserva espiratoria, o el digestivo, con aumento de los reflujos y disminución de la motilidad intestinal¹⁵.

Pero estos son solo grandes rasgos que caracterizan los cambios en la gestación. Lo que realmente se produce es una compleja cascada de procesos mediados por hormonas, en gran parte provenientes de la aparición de un nuevo órgano endocrino, la placenta.

2.1. Cambios metabólicos: anabolismo facilitado

Entre los cambios más notorios que se producen debido a las hormonas secretadas por la placenta, se encuentran la evolución del metabolismo de la embarazada, que irá adaptándose a sus nuevas necesidades y, sobre todo, al feto.

La glucemia basal (GB) va disminuyendo a lo largo del embarazo en un proceso complejo en el que están involucrados tanto el efecto dilucional del mayor volumen de plasma durante la gestación, como el consumo por parte del feto y la placenta³. Por otro lado, el aumento de la secreción de estrógenos y progesterona provenientes de la placenta sirve de estímulo a las células β de los islotes de Langerhans, en el páncreas. Esto implica una secreción de insulina aumentada que estimula una mayor glucogenogénesis durante las primeras semanas de embarazo, que sumado a la disminución en la GB conlleva la aparición de hipoglucemias basales en la madre. Además, en estas primeras semanas de embarazo, la secreción

aumentada de insulina no sólo estimula el almacenamiento de glucógeno, también las grasas son almacenadas, en lo que se considera un estado anabolizante generalizado que supone un acopio de reservas para las futuras necesidades del feto³.

2.2. Resistencia a la insulina

Con el avance del embarazo, el cóctel hormonal va haciendo bascular el anabolismo facilitado de las primeras semanas de gestación (SG) hacia una situación catabólica en la que los nutrientes pasan a estar disponibles en la sangre para el cada vez más demandante feto. En este proceso parece que están involucradas un buen número de sustancias, todas de origen placentario.

Entre ellas, el Iph tiene un marcado efecto lipolítico que hace aumentar los triglicéridos (TG) en sangre hasta el doble de lo habitual y el colesterol total (COL) entre un 25% y un 50%, dirigiendo el metabolismo de la gestante hacia el empleo de lípidos, y reservando el uso de la glucosa para el feto¹⁶. Como consecuencia de este cambio en el metabolismo de la madre, aumentarán los niveles de ácidos grasos libres en la sangre, lo que podría estar relacionado con la disminución de la sensibilidad a la insulina¹⁷ que se produce a lo largo del embarazo, especialmente en la segunda mitad del mismo.

Sin embargo, hasta ahora no está clara la relación directa del Iph, ni de las demás hormonas placentarias, como progesterona, estrógenos o cortisol, en el progresivo aumento de la resistencia a la insulina de la gestación. Sí que está más claro el papel que juegan determinadas citoquinas como la leptina, resistina o el TNF- α . De la leptina y la resistina se han establecido tanto su relación con el aumento de la resistencia a la insulina, como su mayor concentración sérica durante el embarazo¹⁸. Del TNF- α se sabe que a través de un mecanismo no bien conocido, inhibe la cascada de señalización intracelular de la insulina, disminuyendo la sensibilidad a la misma, y habiéndose demostrado ser la sustancia con una mejor correlación con el aumento en la resistencia a la insulina¹⁹.

La consecuencia más directa a este aumento de la resistencia a la insulina no es tan clara en la GB, aunque ya hemos señalado una progresiva disminución de la misma a lo largo del embarazo, como en el efecto lipolítico generalizado del que ya se ha hablado, y que facilita la disponibilidad de nutrientes para el feto. En cambio, la GB se mantiene en niveles próximos a la normalidad por el efecto compensatorio de una sobreproducción de hasta un 50% de insulina por parte de las células β del páncreas³.

2.3. Fisiopatología de la diabetes gestacional

En general, el aumento de la resistencia y secreción de insulina durante el embarazo ha hecho que se considere la gestación un “estado diabetógeno”²⁰. Se puede definir la DMG como una moderada hiperglucemia causada por una respuesta inadecuada de las células β del páncreas que son incapaces de alcanzar los requerimientos de insulina de la gestación²¹. La disminución de hasta un 50% en la sensibilidad a la insulina que se produce, sobretudo, en la última parte del embarazo, no difiere significativamente en gestantes diagnosticadas de DMG con respecto a gestantes euglucémicas. La diferencia entre los dos grupos se establece debido a la sensibilidad a la insulina disminuida de la que parten las gestantes con diabetes. Es decir, es el efecto sumado de la resistencia a la insulina debida a la gestación y la propia de las diabéticas lo que supone la ruptura del equilibrio que desencadena la diabetes gestacional⁴.

En síntesis, las gestantes con DMG tienen múltiples defectos que implican una disminución en el efecto de la insulina y en la compensación por la resistencia a la insulina propia del embarazo, que desencadenan el estado hiperglucémico²²²³. Son mujeres con disfunciones y problemas de secreción a la insulina previos al embarazo, pero que sólo se ponen de manifiesto con el aumento en la secreción insulínica que demanda la gestación.

Esta resistencia a la insulina previa en las gestantes diabéticas se ha demostrado en dos estudios realizados, respectivamente, con gestantes normoglucémicas y diabéticas. En las primeras, el receptor de la insulina en el músculo esquelético recupera su actividad en los meses siguientes al parto, en paralelo a la disminución de $\text{TNF-}\alpha$ ²⁴. En cambio, en el segundo grupo, prevalece una resistencia crónica a la insulina debida al bloqueo de la cascada de señalización intracelular del receptor de la insulina, en correlación con niveles elevados de $\text{TNF-}\alpha$, y relacionado a su vez con un estado inflamatorio²⁵.

Es ya bien conocido que el tejido adiposo no es una simple reserva energética, sino que también cumple una función endocrina secretando citoquinas y adipocinas, como adiponectina, $\text{TNF-}\alpha$, interleukina-6, leptina, resistina etc. que suscitan un estado inflamatorio que disminuye la sensibilidad a la insulina (**Figura 2**). Parece ser que, con excepción de la adiponectina que se correlaciona con aumentos en la sensibilidad a la insulina, la placenta secreta las mismas citoquinas y adipocinas que el tejido adiposo²⁶. Y no sólo eso, además se ha demostrado que en

gestantes obesas la expresión de estas citoquinas proinflamatorias se ve incrementada²⁷²⁸²⁹.

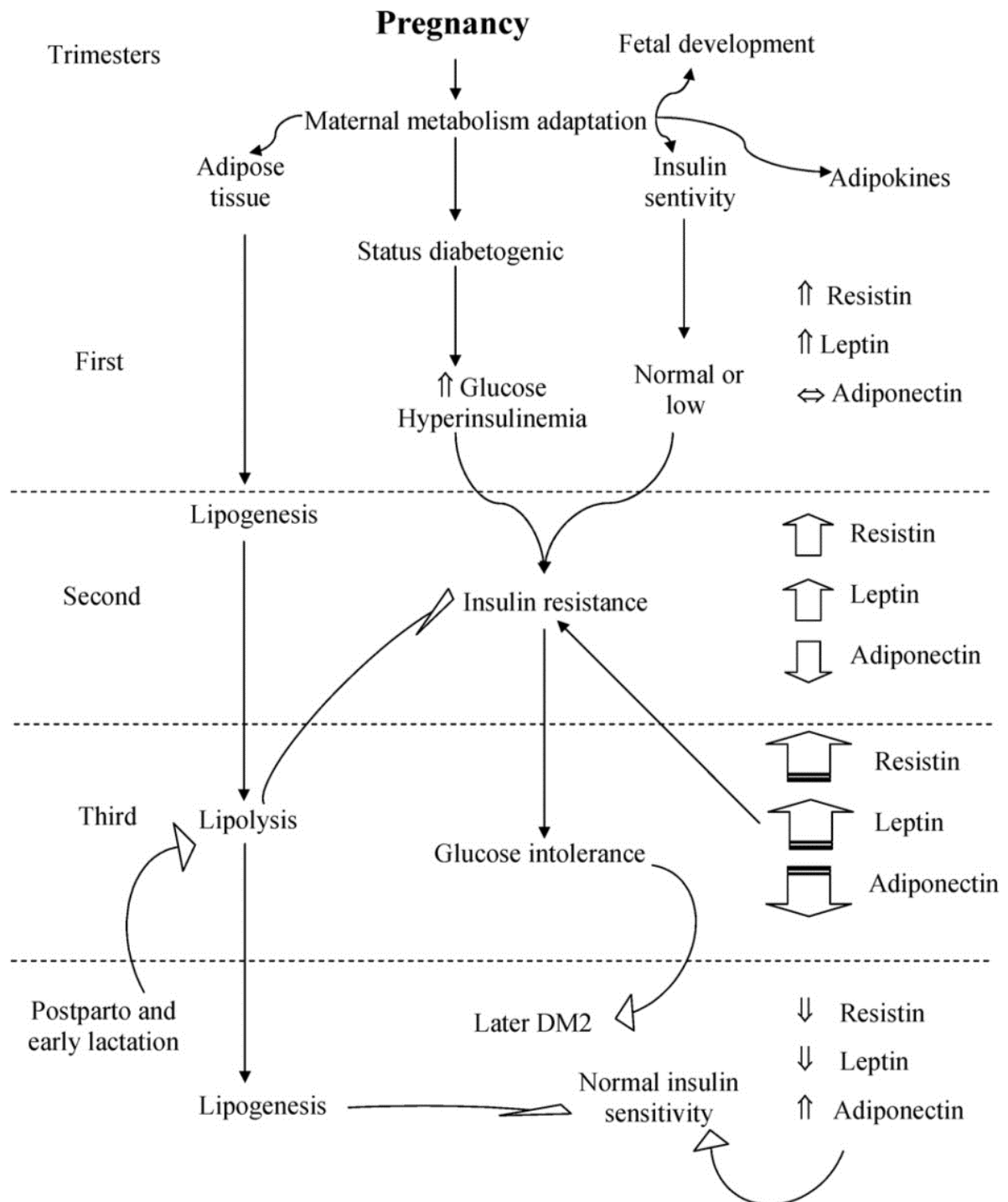


Figura 2: Rol jugado por las adipocinas en los cambios metabólicos del embarazo. Esquema extraído del trabajo de Zabalza-Gómez *et al.*¹⁸ en el que se explica el papel que juegan la resistina, leptina y adiponectina en el aumento de la resistencia a la insulina, sobre todo a partir del segundo trimestre con el aumento de la secreción de las dos primeras y la disminución de la adiponectina, y la relación que esto tiene con el desarrollo de intolerancia a la glucosa y DMG, además de posteriormente DM tipo 2, en las gestantes con problemas previos de resistencia a la insulina.

Resumiendo, esta explicación fisiopatológica de la DMG es la de una DM tipo 2, circunscrita a la gestación y provocada por las peculiares condiciones metabólicas del embarazo. Sin embargo, esto no implica que tras el embarazo la patología desaparezca y el riesgo se anule. La disfunción previa al embarazo que sumada a este desencadenó la DMG no desaparece con el parto, y se ha publicado, fruto de un meta-análisis, que las mujeres diagnosticadas de DMG tienen 7,4 veces más riesgo de padecer DM tipo 2 con posterioridad³⁰. Podría considerarse la DMG una situación que predice el desarrollo futuro de DM¹⁶, aunque no sólo la de tipo 2.

Las circunstancias descritas coinciden con la mayoría de las gestantes que son diagnosticadas con DMG, y con el riesgo aumentado de padecer DM tipo 2. Pero existe entorno a un 10% de diabéticas gestacionales que no encajan en este perfil inflamatorio relacionado con la DM tipo 2. Estas gestantes no tienen una resistencia a la insulina aumentada, sino que parten de una disfunción en las células β del páncreas causada por la existencia de autoanticuerpos contra los islotes del páncreas o tipo GAD65³¹ que las relaciona con la DM tipo 1, aún no debutada, o no diagnosticada, lo que supondría clasificarlas como diabéticas pregestacionales. O también, existe otro grupo de diabéticas gestacionales cuya disfunción de las células β es de naturaleza genética y son diabéticas tipo MODY, no debutadas o pregestacionales no diagnosticadas.

3. El diagnóstico de la diabetes gestacional

Aquellas gestantes en las que se desarrolla una situación de intolerancia a la glucosa que desemboca en hiperglucemias, sobre todo en el tercer trimestre, y por lo tanto son proclives a sufrir las complicaciones que se asocian a esta situación, deben ser diagnosticadas con la etiqueta de DMG cuanto antes. Será necesario controlar adecuadamente la glucemia, y evitar la aparición de las complicaciones y la afectación del feto, mediante dieta y ejercicio, o administración de insulina.

Si bien está fuera de toda discusión la necesidad de limitar o evitar los efectos adversos y las complicaciones asociadas a la DMG mediante su correcto diagnóstico, siguen sin estar claros ni la estrategia diagnóstica óptima, ni los criterios diagnósticos dentro de cada estrategia. Los principales organismos internacionales no se ponen de acuerdo en sus recomendaciones, por lo que sigue existiendo controversia y conflicto sobre cómo diagnosticar DMG.

3.1. Pruebas diagnósticas: de O'Sullivan a Carpenter y Coustan

Existe consenso sobre el empleo de sobrecargas orales de glucosa (SOG) como mejor prueba diagnóstica de DMG³², así como en el mejor momento para realizarlas. Desde los primeros trabajos de O'Sullivan³³ y hasta las guías más recientes, como la de la American Diabetes Association (ADA) de 2017³⁴, se recomienda realizar el test entre las semanas 24 y 28 de gestación, momento en el cual la resistencia a la insulina causada por el embarazo durante los primeros meses puede desembocar en la aparición de hiperglucemias. La DMG diagnosticada con anterioridad a la semana 24 debe ser considerada como diabetes pregestacional³⁴.

En los años 60, O'Sullivan y Mahan realizaron un estudio³³ en el que sometieron a una SOG de 100 g a una población de 752 gestantes y determinaron la glucemia en cuatro ocasiones: basal, una, dos y tres horas tras la ingesta. Establecieron puntos de corte para las glucemias alteradas, definiéndolas como aquellas que superaran en al menos dos desviaciones estándar la media de la población (**Tabla 3**).

El estudio de O'Sullivan fue realizado utilizando en las determinaciones de glucosa el método Nelson-Somogyi, que utiliza sangre completa. Cuando años después los métodos de determinación de glucosa cambiaron y empezó a utilizarse el

método de la glucosa oxidasa en plasma, los valores de referencia fueron modificados. En el año 1979 un comité de expertos, la National Diabetes Data Group (NDDG) analizó la evidencia existente para el diagnóstico y correcta clasificación de todos los tipos de diabetes. Con respecto a la DMG, aunque refrendaron las recomendaciones de O'Sullivan y Mahan de la década anterior³⁵, propusieron utilizar un factor de conversión para pasar de los puntos de corte de O'Sullivan en sangre completa, a los equivalentes en plasma. De esta forma se propuso considerar glucemias alteradas aquellas que fueran iguales o superiores a 105 mg/dl, que a la hora fueran iguales o superiores a 190 mg/dl, a las dos horas igualasen o superasen 165 mg/dl y a las tres horas los 145 mg/dl (**Tabla 3**). La DMG se diagnosticaría, tal y como recomendaron O'Sullivan y Mahan, en aquellas gestantes con dos o más puntos de la curva alterados. Tanto la ADA como el American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) se adhirieron a estos criterios.

A principios de los 80, Carpenter y Coustan (CC)³⁶ investigaron en un nuevo estudio el factor de conversión propuesto por la NDDG³⁵ en el 79. Aseguraban que la utilización de una población no gestante para el cálculo del factor de conversión entre la glucemia en sangre completa y en plasma, tal y como habían hecho en la NDDG³⁵, sobreestimaba este factor de conversión en el caso de las gestantes, y que por lo tanto los puntos de corte de O'Sullivan y Mahan debían ser más inclusivos, es decir, más bajos, que los que habían sido estimados por el grupo de expertos ³⁷ (**Tabla 3**).

Desde la publicación de estos trabajos de CC los dos criterios diagnósticos iniciaron una convivencia en la que ningún organismo se posicionaba. Muchos comenzaron a emplear los nuevos rangos, y otros muchos se mantuvieron fieles a las recomendaciones de la NDDG. En el año 1997, durante la Cuarta Reunión Internacional de la ADA³⁸, se modificaron las recomendaciones. Los criterios propuestos por CC prevalecieron por encima de los más restrictivos de la NDDG.

A pesar de esta recomendación, y la publicación de trabajos que abogaban por la sustitución de los criterios de NDDG por los de la ADA ³⁹, esta estrategia diagnóstica sigue sin ser universalmente aceptada. En este sentido, ACOG concluye en su guía clínica ⁴⁰ que no existen las suficientes evidencias para recomendar, universalmente, un criterio por encima de otro, y que la adopción de un sistema u otro debe hacerse en base a estudios realizados con cada población específica.

En España existe, al menos, un estudio de envergadura realizado a ese respecto ⁴¹ que llega a la conclusión que un cambio de los criterios de NDDG por los de ADA implicaría un aumento en la prevalencia de DMG de hasta un 50% que, sin embargo, no supondría una disminución significativa en las complicaciones derivadas de la DMG. De hecho, las recomendaciones de las Sociedades Españolas de

Ginecología y Obstetricia y de Diabetes (SEGO y SED, respectivamente), y GEDE se mantienen fieles a los criterios de NDDG ⁴²¹².

3.2. La prueba de cribado de la diabetes gestacional

Las estrategias diagnósticas mencionadas hasta ahora están compuestas de dos pasos. Las SOG empleadas como pruebas de confirmación, siguiendo los criterios NDDG o CC, son precedidas por una prueba de cribado, tal y como propusieron O'Sullivan y Mahan en su trabajo publicado en 1974 ⁴³, en el que fue establecido el conocido como Test de O'Sullivan (TO). Se trata de una SOG de 50 g, realizada entre las 24ª y 28ª SG, sin necesidad de ayunar, en el que se determina la glucemia al cabo de 60 minutos tras la ingestión de la sobrecarga. El punto de corte para el TO recomendado en las guías clínicas oscila entre 130 y 140 mg/dl, dependiendo de las características de la población. De esta manera se determina un grupo de gestantes, cuyo TO es positivo, con alto riesgo de padecer DMG, que son posteriormente sometidas a la SOG de 100 g para diagnosticar o descartar la diabetes, y se evita que un importante porcentaje de mujeres, aquellas con el TO negativo, tenga que sufrir los inconvenientes de la SOG de 100 g y tres horas.

Sin embargo, al igual que ha sucedido con la SOG, no existe consenso internacional sobre el cribado. La controversia se ha movido, por un lado, entorno a la necesidad de hacerlo de manera restringida o universal ⁴⁴. Se cuestiona la idoneidad de someter a toda la población embarazada a una prueba, con el coste económico que esto supone, tanto desde el punto de vista del gasto sanitario, como del social, al obligarlas a interrumpir su jornada laboral para realizarse la prueba. Además, hay que considerar que se trata de una prueba especialmente molesta, que ocasiona malestar y náuseas en no pocos casos ⁴⁵.

Una alternativa es realizar el cribado de forma restringida, sólo a aquellas gestantes con algún factor de riesgo. En el 2015 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicó una actualización de su guía sobre diabetes y embarazo ⁴⁶ en la que concluía que no existía evidencia suficiente para recomendar el cribado universal, recomendando realizar un cribado selectivo basado en factores de riesgo: antecedentes personales de DMG o macrosomía (peso neonato > 4 kg), índice de masa corporal (IMC) por encima de 30 kg/m², antecedentes familiares de DM o etnia con alto riesgo de DMG. Para la ADA ³⁴ también es admisible no realizar el cribado para aquellas gestantes que no tengan ningún factor de riesgo.

Por otro lado, se puede cuestionar la validez como cribado de una prueba cuya sensibilidad oscila entre 85% y 88%, para los puntos de corte 140 y 130 mg/dl respectivamente usando los criterios de NDDG, o entre 85% y 99%, para los criterios de CC, como se extrae de la revisión sistemática que en 2013 realizaron Donovan *et al.*⁴⁷ para la US Preventive Services Task Force (USPSTF).

En España, de acuerdo con lo recomendado por ACOG y la guía clínica de GEDE¹², se realiza un cribado universal, entre las semanas 24 y 28 de gestación, utilizando como punto de corte 140 mg/dl.

3.3. Cribado en el primer trimestre

Son numerosas las guías que inciden en la necesidad de realizar algún tipo de control glucémico ya en el primer trimestre del embarazo. Las recomendaciones se refieren a la existencia de un grupo importante de mujeres diabéticas, sobretodo diabéticas tipo 2, que llegan a la gestación sin haber sido diagnosticadas, y que además va en aumento debido a la crecientes obesidad e incidencia de la DM tipo 2. La versión actualizada del 2017 de la guía de la ADA³⁴ deja claro que este grupo de gestantes diabéticas no debería considerarse diabéticas gestacionales, sino diabéticas francas o pregestacionales no diagnosticadas, añadiendo expresamente que DMG sólo son aquellas gestantes diabéticas diagnosticadas durante la segunda mitad del embarazo.

Es importante identificar pronto estas gestantes, puesto que a las complicaciones habitualmente asociadas a la DMG habría que añadir en estos casos el riesgo aumentado de malformaciones fetales provocadas por las hiperglucemias en el primer trimestre, cuando los órganos del feto están en formación⁴⁸.

Para identificar correctamente a este creciente grupo de gestantes las guías recomiendan cribados selectivos realizados en las primeras semanas y basados en factores de riesgo. Para ACOG⁴⁰ las mujeres con antecedentes de DMG, metabolismo alterado de la glucosa o IMC por encima de 30 kg/m² deben someterse al TO durante el primer trimestre, seguido de SOG para aquellas con un TO igual o superior a 130 mg/dl o 140 mg/dl, según se establezca. NICE⁴⁶ propone algo parecido, pero añadiendo los grupos étnicos de riesgo. Para la ADA la lista de factores de riesgo que conllevan la recomendación de un cribado temprano es más amplia y engloba todos los factores considerados para adultos en riesgo de padecer DM (Tabla 1). En España, GEDE¹² recomienda el cribado del primer trimestre a las gestantes que cumplen alguno de los criterios que aparecen en la (Tabla 1).

	ADA	ACOG	NICE	GEDE
IMC (kg/m ²)	>25	>30	>30	>30
Edad (años)	✗	✗	✗	>35
AP DMG o IG	✓	✓	✓	✓
AP macrosomía	✗	✗	✗	✓
AF DM	✓	✗	✗	✓
Etnias	✓	✗	✓	✓
HbA _{1c}	>5,7%	✗	✗	✗
Perfil lipídico	HDL≥35 mg/dl TG≥250mg/dl	✗	✗	✗
HTA	✓	✗	✗	✗

Tabla 1: Factores de riesgo de DMG para realizar el cribado en el primer trimestre de gestación. IMC: índice de masa corporal; AP: antecedentes personales; IG: intolerancia a la glucosa; AF: antecedentes familiares; HTA: hipertensión arterial; HDL: colesterol-HDL; TG: triglicéridos.

Por último, la identificación de diabéticas pregestacionales o francas, tal y como es recogido tanto por la guía de GEDE, como por las guías internacionales, puede realizarse con los mismos biomarcadores aceptados para la DM: GB y hemoglobina glicada (HbA_{1c}) (Tabla 2). En general, un valor de GB a partir de 200 mg/dl, en cualquier circunstancia, es indicativo de DM previa a la gestación. Lo mismo sucede con valores de HbA_{1c} a partir de 6,5%. Tanto la GB como la HbA_{1c} como parámetros en la DMG serán tratadas con más detalle en esta misma introducción, más adelante (pág. **¡Error! Marcador no definido.**).

	IAPDSG	OMS	ADA
GB	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)
G 2h tras SOG 75g	✗	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
G al azar	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) *	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) **	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) **
HbA _{1c}	≥6,5%	✗	≥6,5%

Tabla 2: Criterios de diagnóstico de diabetes franca o pregestacional. GB: glucemia basal; SOG: sobrecarga oral de glucosa; G al azar: glucemia al azar. *Confirmado con GB ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l). **En presencia de síntomas. Tabla sacada de la guía GEDE¹².

3.4. Estudio HAPO: otro intento de universalizar los criterios diagnósticos

En los últimos años ha irrumpido con fuerza una nueva estrategia diagnóstica que, no sólo no ha cerrado la polémica, sino que la ha recrudecido, añadiendo nuevas evidencias a la discusión.

En 2008 se publicaron los resultados del estudio Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) ⁶que, realizado con más de 25.000 gestantes en 9 países diferentes, demostró la existencia de una correlación clara entre la hiperglucemia materna y el riesgo incrementado de padecer una serie de complicaciones, por ejemplo: macrosomía, parto por cesárea, péptido-c aumentado en la sangre del cordón umbilical, etc. La cuestión central era que los niveles de glucemia para los cuales se observó que el riesgo comenzaba a aumentar eran considerablemente más bajos que los que hasta entonces eran utilizados para el diagnóstico de la DMG.

El trabajo se realizó utilizando una SOG de 75 g y tres puntos, basal, una y dos horas. Esta prueba se utiliza en el diagnóstico de la DM en adultos no gestantes y venía siendo utilizada en el diagnóstico de DMG desde hacía tiempo, habiendo aparecido como estrategia recomendada con bajo nivel de evidencia en las guías de la ADA ³⁸, e incluso había sido propuesta como criterio universal para el diagnóstico de DMG ⁴⁹.

Basándose en los resultados del estudio HAPO, el International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) propuso un cribado universal para la DMG utilizando la SOG de 75 g y tres puntos, estableciendo los puntos de corte en aquellas glucemias para las cuales las *odds ratio* de padecer macrosomía (peso del neonato por encima del percentil 90), péptido-C en la sangre de cordón elevado (por encima del percentil 90), o porcentaje de grasa corporal elevada, alcanzaban el 1,75 ²⁰. De esta forma, los puntos de corte se establecieron en 92 mg/dl para la GB, 180 mg/dl para la glucemia a 1h y 153 mg/dl para las 2h (**Tabla 3**). Siendo diagnosticada DMG cuando cualquiera de estos puntos de corte eran igualados o superados.

Criterios SOG (mg/dl) (mmol/l)	Basal	1 h	2 h	3 h	Puntos patológico
O'Sullivan 1964 (100 g), sangre completa	90 5	170 9,5	145 8,1	125 7	≥2 o más
NDDG 1979 (100 g), plasma	105 5,8	190 10,6	165 9,2	145 8,1	≥2 o más
CC 1982 (100 g), plasma	95 5,3	180 10	155 8,6	140 7,8	≥2 o más
IADPSG 2008 (75 g), plasma	92 5,1	180 10	153 8,5	- -	≥1 o más

Tabla 3: Criterios diagnósticos aceptados para la SOG (sobrecarga oral de glucosa) confirmatoria de DMG. Resumen de los cuatro principales criterios diagnósticos basados en SOG con sus puntos de corte, expresados tanto en mg/dl como mmol/l de glucosa en sangre, y el número de puntos patológicos que deben presentar para el diagnóstico positivo de DMG. NDDG: National Diabetes Data Grup; CC: Carpenter y Coustan; IADPSG: International Association in Diabetes in Pregnancy Study Groups.

Tanto la ADA como la OMS asumieron estos criterios³⁴⁵⁰. Sin embargo, a pesar del elevado nivel de evidencia, otras organizaciones, como ACOG⁴⁰, no lo han hecho. Sigue existiendo una importante controversia que se alimenta de hechos como el destacado aumento de la prevalencia que supone la aplicación de los criterios de diagnóstico derivados de HAPO, la dificultad que supone para muchos países aplicar un cribado universal o las notables diferencias que existen en los riesgos y prevalencias de DMG entre diferentes países. En España, a pesar de la existencia de trabajos que abogan por la implantación de los criterios de IADPSG, como el estudio San Carlos¹⁴, de forma generalizada se mantiene la estrategia en dos pasos, con criterios NDDG o CC.

El European Board and College of Obstetrics and Gynecology (EBCOG) ha publicado un análisis de situación en Europa⁷ según el cual, la mayor parte de los países no ha incorporado la estrategia HAPO y realizan cribados selectivos basados en factores de riesgo, en la línea de lo recomendado por NICE. El informe publicado por EBCOG concluye que no existe evidencia suficiente para recomendar de manera universal una u otra estrategia, y que esta debe aplicarse en función de los riesgos de la población a tratar. Una conclusión similar ofrece la revisión sistemática realizada por la Cochrane Library⁴⁵ de los estudios que comparan las diferentes estrategias diagnósticas. Para los autores, no existe una evidencia concluyente que haga posible recomendar unos criterios sobre otros.

3.5. El protocolo de la diabetes gestacional en Andalucía

En nuestra región existe un protocolo, denominado Proceso Asistencial Integrado para el embarazo, parto y puerperio (PAI)⁵¹ que en lo concerniente a la DMG sigue, en casi todo, las recomendaciones de la GEDE¹². De esta forma, se realiza un primer cribado, basado en el TO, en la primera visita, entre las 9ª y 10ª SG, a todas aquellas gestantes con alguno de los siguientes factores de riesgo: IMC ≥ 30 Kg/m², antecedentes de hijos macrosómicos, antecedentes de DMG o GB alterada/tolerancia alterada a la glucosa, antecedentes familiares de primer grado de DM (**Tabla 1**). Si el TO ≥ 140 mg/dl se realiza una SOG de 100 g y 3 horas, según los criterios de NDDG (**Tabla 3**), diagnosticando DMG en caso de dos o más puntos positivos. Es llamativa la no inclusión de la edad (≥ 35 años) como factor de riesgo, como sí hacen en la guía de la GEDE y la SEGO⁴².

Entre las 24ª y 28ª SG se realiza un cribado universal, sometiendo al TO a todas las gestantes. En caso de TO positivo, se procede con una SOG según los criterios NDDG, diagnosticando DMG en el caso de dos o más puntos positivos.

Por último, se realiza TO en el tercer trimestre a las gestantes que no hayan sido estudiadas en el segundo trimestre y a aquellas gestantes en las que el estudio resultó negativo pero posteriormente desarrollan complicaciones relacionadas con la DMG (sospecha de macrosomía o hidradmiosis) (**Figura 3**).

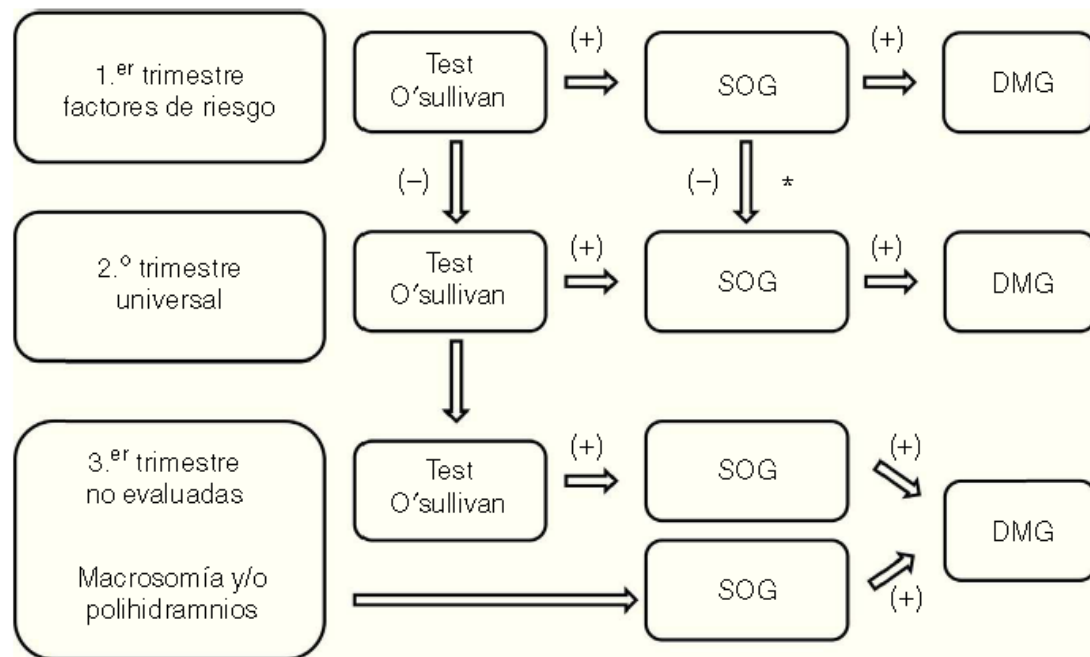


Figura 3: Algoritmo diagnóstico recomendado por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo, que a su vez sigue los criterios diagnósticos de NDDG, y que es el utilizado en Andalucía.

El PAI puede ofrecer ciertas limitaciones en la gestión de la DMG, como han puesto de manifiesto trabajos como el de Vallejo ⁵² que hace referencia a la ya mencionada no inclusión de edad avanzada como criterio de riesgo. Pero también en lo que respecta a no considerar la utilización de determinados biomarcadores, específicamente GB y la HbA_{1c}, para el diagnóstico de DM previa al embarazo o pregestacional.

4. Factores de riesgo para la diabetes gestacional

Como ya se ha expuesto más arriba (pág.40), existen numerosos factores de riesgo en las mujeres gestantes que las predisponen para sufrir DMG. Los más extendidos y aceptados se incluyen de forma generalizada en todos los protocolos y recomendaciones, entre ellos en las guías españolas, como la de GEDE ¹² o el PAI andaluz ⁵¹.

El sobrepeso tal vez sea el factor de riesgo de DMG más estudiado. Su relación con la DM tipo 2 y la DMG se establece principalmente a través del estado inflamatorio que se asocia con la obesidad y los IMC elevados, lo que conlleva una mayor producción de adipoquinas y citoquinas que impulsan el aumento de la resistencia a la insulina. Su relación estrecha con la DMG ha sido bien estudiada y establecida por diversos trabajos ²⁷²⁸²⁹⁵³ (pág.34).

Otros factores de riesgo pregestacionales e independientes, habitualmente incluidos en las recomendaciones, son los referidos a los antecedentes, tanto de la propia historia clínica de la gestante (DMG previa o macrosomía en embarazo previo) como familiares (antecedentes de DM en familiares de primer grado).

Por último, determinados grupos étnicos y la edad avanzada son también considerados factores de riesgo. Entorno a la etnia existe cierta confusión en la literatura sobre cuáles deben ser consideradas como factor de riesgo. Existe bastante consenso en aquellos grupos étnicos procedentes del este y sudeste de Asia, no obstante algunos estudios hablan en general de etnias no caucásicas como factor de riesgo ⁵⁴. En otros trabajos, como la revisión sistemática de Yuen *et al.* ⁵⁵, se llega a la conclusión de que no es tanto la fisiología asociada a una etnia, sino el cambio en los hábitos alimenticios que implica la emigración a una región culturalmente distinta, lo que aumenta el riesgo de DMG en determinados grupos étnicos. En cualquier caso, tanto las guías de NICE ⁴⁶ como la de ADA ³⁴, así como GEDE ¹² incluyen la etnia como un factor de riesgo.

De estas guías mencionadas, sólo la española, GEDE, incluye la edad como un factor de riesgo de DMG en su recomendación de cribado del primer trimestre. Tampoco las recomendaciones de ACOG ⁴⁰ consideran la edad, a pesar de la existencia de estudios que así lo indican ⁵⁴⁵⁶.

Este es el conjunto, más o menos homogéneo, de factores de riesgo de DMG cuya evidencia es lo suficientemente importante como para que estén recogidos en la mayor parte de las guías, especialmente para identificar las mujeres en riesgo de padecer diabetes pregestacional. Existen más factores de riesgo, con una evidencia

mucho más débil, como los recogidos por la revisión publicada por Kennelly *et al.*⁸, como son la reproducción asistida y el sexo varón en el feto.

5. Complicaciones derivadas de la diabetes gestacional

La DMG se asocia a una variada y abundante serie de complicaciones que afectan tanto a la madre como al feto. La complicación más evidente de la DMG es el propio desarrollo de DM tras el embarazo³⁰, además de un mayor riesgo de dislipidemia, obesidad y síndrome metabólico⁵⁷. De hecho, el enfoque utilizado para el desarrollo de las primeras estrategias diagnósticas de DMG propuestas a partir de los trabajos de O'Sullivan³³ fue la de clasificar a las gestantes con mayor riesgo de padecer DM tras el embarazo.

Aunque esta perspectiva es bastante clara, y no parece errónea en sí misma, la realidad es que el punto de vista es más lógico trasladarlo al propio embarazo y a las complicaciones que la DMG conlleva para la gestación, el feto y el parto. Y esto es lo que realizó el ya mencionado estudio HAPO⁶. En este estudio se pudo establecer por primera vez la correlación existente entre hiperglucemia materna y una serie de complicaciones: el peso del neonato por encima del percentil 90 (LGA), cesárea, el péptido-c por encima del percentil 90 en la sangre de cordón (hiperinsulinemia neonatal), parto prematuro, distocia de hombro, cuidados intensivos neonatales, hiperbilirrubinemia y pre-eclampsia (**Figura 4**).

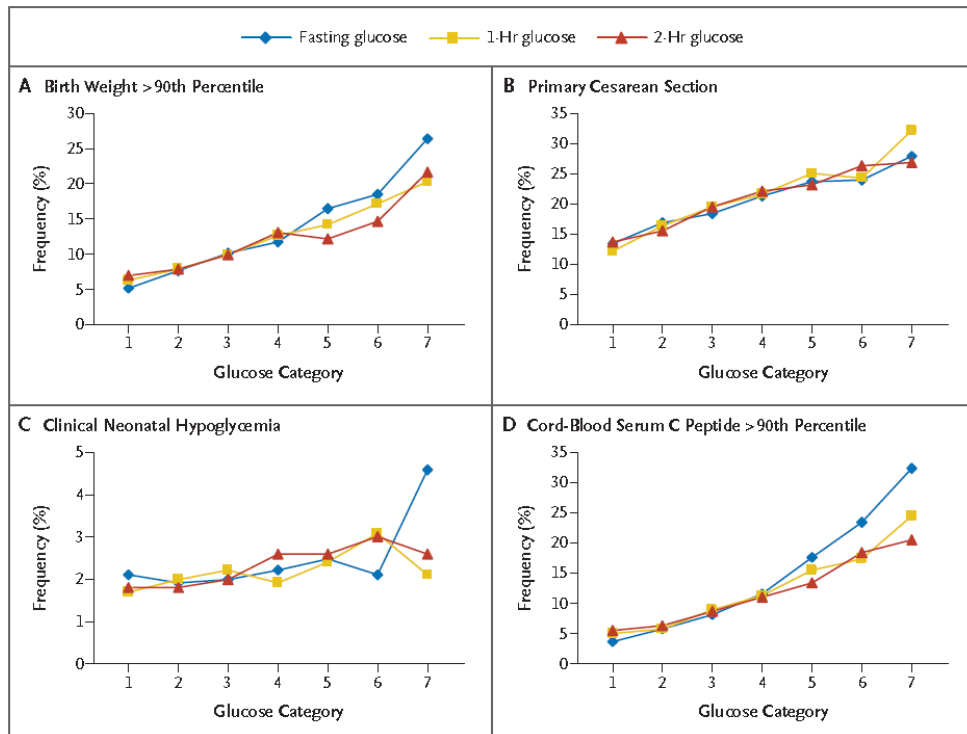


Figura 4: Relación entre la hiperglucemia materna y el aumento de complicaciones en el parto. Estas curvas, extraídas del estudio HAPO⁶, establecen la correlación que existe entre la glucemia basal y tras una y dos horas de una sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa y cuatro complicaciones: A: peso del neonato superior al percentil 90; B: parto por cesárea; C: hipoglucemia neonatal; D: péptido C en la sangre del cordón umbilical por encima del percentil 90. La correlación es clara para todos los casos, salvo en la hipoglucemia neonatal.

La relación fisiológica entre la hiperglucemia materna, y por tanto la DMG, y LGA y macrosomía parece establecerse en la capacidad de la glucosa materna de pasar al feto, y la respuesta de éste sintetizando insulina, lo que provoca la hiperinsulinemia en el feto y puede favorecer el crecimiento excesivo del bebé¹. Este problema se asocia a otras complicaciones directamente derivadas del tamaño excesivo del neonato, como la distocia de hombro y otras lesiones en el nacimiento, y para evitar estos problemas se aumenta el número de cesáreas en el caso de bebés grandes o macrosómicos⁵⁸.

Por su parte, la hiperglucemia puede inducir en el feto otra serie de complicaciones tras el parto como, el síndrome de distrés respiratorio neonatal, cardiomiopatía, hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, policitemia o hiperviscosidad⁵⁹. Y a más largo plazo, aunque la hiperglucemia se corrija tras el nacimiento, se ha establecido el riesgo aumentado de los niños de madres diabéticas gestacionales de padecer DM, obesidad o síndrome metabólico⁶⁰. Si la DMG es temprana, diagnosticada durante el primer trimestre, y por tanto relacionada con una

DMpregestacional no diagnosticada, la hiperglucemia materna aumenta el riesgo de malformaciones en el feto⁴⁸.

En la madre, además del mayor riesgo de padecer DM, obesidad y síndrome metabólico tras el embarazo, y el mayor número de cesáreas⁵⁸⁶¹, se han publicado estudios⁶² que asocian la DMG con una probabilidad mayor de sufrir hipertensión gestacional y pre-eclampsia. También se ha relacionado la DMG con un mayor riesgo de la madre de padecer candidiasis vaginal y polihidramnios⁶³.

6. Biomarcadores de diabetes gestacional

Como se ha visto hasta ahora, el diagnóstico de la DMG sigue siendo un frente abierto en el que quedan muchos flecos por resolver. Se trata de un problema dinámico pues la solución que haya que darle va a depender, principalmente, de las características de la población a la que se esté atendiendo, pero también de los recursos de los que se disponga.

Por eso siguen surgiendo nuevas ideas para construir algoritmos diagnósticos más eficaces, en muchos casos, incluyendo otros parámetros más allá de la omnipresente SOG, aunque generalmente no para sustituirla, sino para complementarla y constituir estrategias diagnósticas, más complejas, pero más eficaces. Muchos de estos parámetros estudiados y propuestos son biomarcadores relacionados de una manera u otra con la DMG.

Es indiscutible la eficacia de la SOG tanto para el cribado, como para el diagnóstico de DMG. De hecho, todas las estrategias diagnósticas recomendadas y aceptadas incluyen la utilización de este tipo de test. Aunque la validez como pruebas diagnósticas de la SOG, sobre todo para la confirmación de la DMG, es difícilmente superable⁴⁷, también presenta debilidades.

La reproducibilidad de la SOG es baja⁶⁴, sobre todo si se compara con otros biomarcadores relacionados como la HbA_{1c}⁶⁵. Además, su utilización de manera generalizada tiene una serie de inconvenientes. Por un lado, para el laboratorio supone un gasto importante en recursos, pues un solo test supone hasta cuatro horas y 5 extracciones, en el caso de la estrategia en dos pasos que se sigue en nuestro entorno.

Aunque el inconveniente más grave es el causado a las propias gestantes, que deben, no sólo desplazarse hasta el hospital o centro de salud dónde se haga la prueba, sino además permanecer allí una hora, para el TO y tres horas más, si este es positivo, para la SOG, perdiendo gran parte de dos jornadas laborales. A este impacto se suma la incomodidad de la prueba para la gestante y que, en no pocas ocasiones, están asociadas con malestar o náuseas⁴⁵, no siendo extraño tener que repetir el test debido a que la paciente ha vomitado y no se ha podido proseguir con la prueba.

Por todo esto, existen una gran cantidad de trabajos que estudian la posibilidad de emplear parámetros ya consolidados en el diagnóstico de DM, como HbA_{1c} o GB⁴⁷, y otros con relaciones muy prometedoras con la DMG, como el perfil lipídico⁶⁶ o el perfil tiroideo⁶⁷.

Junto a estos biomarcadores, existe en la literatura una gran cantidad de trabajos que proponen diferentes sustancias como potenciales marcadores de

DMG. Por ejemplo, los bajos niveles de 25(OH)vitamina D ⁶⁸, proteína-A placentaria asociada al embarazo ⁶⁹ o de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ⁷⁰ durante en el primer trimestre han sido estudiados y propuestos como indicativos de mayor riesgo de padecer DMG.

Por su parte, niveles elevados del receptor plasmático soluble de la (pro)renina ⁷¹, la Cistatina C ⁷² o el ácido úrico durante las primeras 20 semanas ⁷³ también se han asociado con la DMG.

Abundantesson también los estudios que proponen el uso como marcadores de diversas adipocitoquinas, cuya relación con la DMG ya ha sido tratada en esta introducción (pág.34), Bao *et al.* ⁷⁴, recogen en una revisión sistemática diversos ejemplos al respecto.

A continuación trataremos con más detalle los principales y más prometedores de estos marcadores.

6.1. Hemoglobina glicada

La HbA_{1c} es un parámetro fundamental en los laboratorio clínicos, pues se ha determinado que es una alternativa eficaz, estable y cómoda tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la DM ^{75, 76}.

La HbA_{1c} es una fracción minoritaria de la hemoglobina, un derivado de la misma que se genera como resultado de una reacción no enzimática entre el grupo aldehído de la molécula de la glucosa en estructura abierta y el grupo amino libre de la valina terminal de la cadena β de la hemoglobina. Esta reacción se produce con la formación de un intermedio inestable, una aldimina o base de Schiff, conocida como hemoglobina lábil, que posteriormente, y tras un reordenamiento de tipo Amadori (Figura 5), se estabiliza en su forma cetoamina constituyendo la HbA_{1c} ⁷⁷.

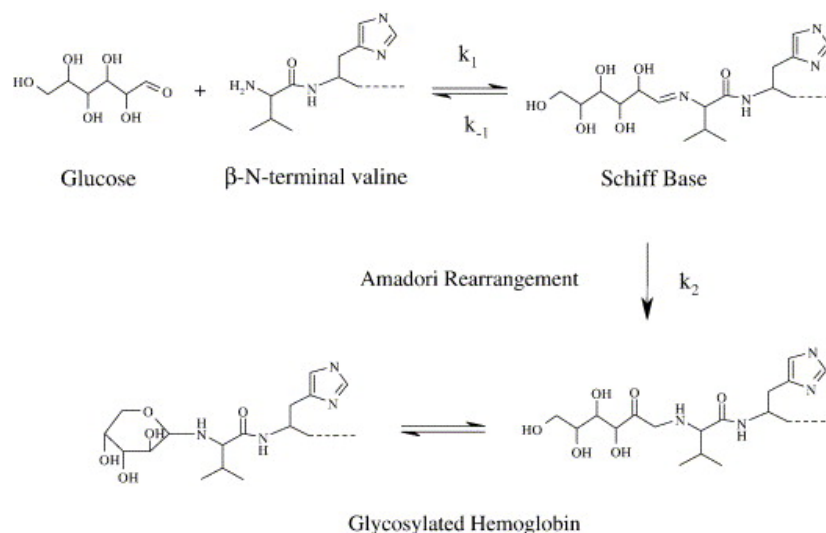


Figura 5: Reacción de formación de la hemoglobina glicada. Figura extraída del trabajo de Osterman-Golkaret *al.*⁷⁷ en la que se observa la reacción entre el grupo aldehído de la molécula de la glucosa en estructura abierta y el grupo amino libre de la valina terminal de la cadena β de la hemoglobina, formándose la aldimina o base de Schiff, conocida como hemoglobina lábil, que tras un reordenamiento de tipo Amadori se estabiliza en su forma cetamina constituyendo la HbA_{1c}.

Esto convierte a la HbA_{1c} en un parámetro ideal para el diagnóstico y control de la DM, ya que existe una relación directa entre los niveles de glucemia promedios en un individuo y la concentración de HbA_{1c}⁷⁸. La vida media de los hematíes es de 120 días, eso hace que la cantidad de HbA_{1c} de un individuo en cada momento sea la resultante de su glucemia promedio de los últimos 120 días. Además, su determinación es mucho más cómoda para el paciente, pues no necesita ayunos previos, como es el caso de la GB, ni, por supuesto, sobrecargas orales o largas esperas, como sucede con las SOG.

Existen, sin embargo, dos grandes limitaciones para el empleo de la HbA_{1c} en el diagnóstico y seguimiento de la DMG. Por un lado, la anemia dilucional asociada al embarazo (en la página 32) y por otro, la disminución de la vida media de los hematíes, también propio de la gestación, que impiden la extensión de los rangos de referencia de HbA_{1c} en no gestantes hasta las embarazadas. Esto, y la ausencia de estudios que aporten evidencia en otro sentido, ha hecho que, hasta ahora, el único uso que las guías clínicas conceden a la HbA_{1c} en la gestación haya sido el de diagnosticar diabetes pregestacional, en el caso de tener un valor igual o superior a 6,5%³⁴, o la recomendación de mantener el valor por debajo de 6,5% a aquellas diabéticas que decidan quedarse embarazadas⁴⁶.

Sin embargo, el hecho de que la HbA_{1c} sea un parámetro longitudinal, que tenga una clara correlación con las glucemias promedio en los 3-4 meses anteriores a la medida y que su determinación sea tan rutinaria para el laboratorio y tan sencilla

para el paciente, hace que haya existido una cierta tendencia, e incluso confianza, en su utilidad también en relación con la DMG.

El estudio más importante que se ha llevado a cabo para determinar la validez del parámetro en este sentido ha sido el propio estudio HAPO ⁷⁹, que al igual que con la glucemia, también estableció la correlación entre HbA_{1c} y una serie de complicaciones en el embarazo, así como entre la glucemia medida tras SOG de 75 g y la HbA_{1c}. El resultado fue una relación estadísticamente significativa entre la HbA_{1c} y las glucemias, especialmente GB, y también con las complicaciones en el embarazo y parto. Sin embargo, esta correlación tuvo menos fuerza estadística que para las glucemias, y no se halló correlación entre HbA_{1c} y las complicaciones antropométricas del neonato. La explicación que ofrecen los autores a estas discrepancias se basan en la naturaleza del parámetro, y especulan que las glucemias medias elevadas a lo largo de los meses antes del parto, es decir, HbA_{1c} altas, pueden tener una relación más directa con complicaciones del tipo preeclampsia, cesárea o parto prematura; y en cambio, glucemias altas justo al final del embarazo, mejor detectadas por la SOG, se relacionan con macrosomía, distocia u otras complicaciones antropométricas del neonato.

El mismo año de la publicación de los resultados de HAPO para la HbA_{1c}, 2013, se publicó una revisión sistemática encargada por USPSTF⁴⁷ en el que se recogían hasta cuatro estudios que proponían diferentes puntos de corte para el uso de la HbA_{1c} como cribado para la DMG, sobre todo basados en los criterios de CC.

Desde la publicación del estudio HAPO y la asunción de los criterios de la IADPSG por ADA y OMS se han realizado más estudios en el mismo sentido. Los resultados y las propuestas derivadas de los mismos han sido diferentes. Trabajos, como el realizado en Australia por Khalafallah *et al.*⁸⁰ proponen el uso de la HbA_{1c} como test de cribado, seguido de SOG con el punto de corte en 5,4% con un valor predictivo negativo de 91,2%. BreitenbachRenz *et al.*⁸¹ proponen un doble punto de corte capaz de clasificar embarazadas de alto riesgo (confirmadas mediante SOG) y de bajo riesgo, que no han de someterse a la SOG. Para otros, como Kwon *et al.*⁸² también es una buena herramienta, incluso capaz de sustituir a SOG, aunque no queda muy justificada esta afirmación con los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos en su estudio (91,3% y 61,3%, respectivamente, para un punto de corte de 5,05%). También se han publicado trabajos, como el de Sevkete *et al.*⁸³ que concluyen que la HbA_{1c} no tiene la suficiente sensibilidad como para plantearse su uso en el diagnóstico de DMG.

En general, de estos trabajos se deduce que la HbA_{1c}, en el segundo trimestre del embarazo, puede ser una herramienta útil para la disminución del número

de SOG a las que haya que someter a las gestantes, pero debido a un insuficiente rendimiento diagnóstico, ha de usarse en combinación con otras pruebas en el diagnóstico de DMG. También se ha estudiado el uso de la HbA_{1c} en las primeras semanas de embarazo para detectar futuras diabéticas gestacionales ⁸⁴⁸⁵, aunque estos trabajos van en la línea de proponer puntos de corte próximos a los ya aceptados por ADA o NICE para la detección de diabetes franca o pregestacional.

6.2. Glucemia basal

Aunque en el protocolo andaluz ⁵¹ no se hace mención de la utilización de la GB en el diagnóstico de DMG, para la GEDE ¹², al igual que para ACOG o ADA, una GB ≥ 126 mg/dl (**Tabla 2**), confirmada una segunda vez, es indicativo de DMG. Sin embargo, y a pesar de que la GB es una determinación muy habitual en la visita de las gestantes correspondiente al cribado de DMG, no suele emplearse como criterio diagnóstico, y en ningún caso, en nuestro entorno, se emplea un punto de corte como cribado.

Sin embargo, desde los trabajos de Sacks en los años 90 ⁸⁶, no han dejado de realizarse estudios que proponen la GB como prueba en el diagnóstico de DMG. Esto se ha visto reforzado por los resultados de HAPO ⁶ que certificaron la correlación existente entre las glucemias, entre ellas la GB, y las complicaciones del embarazo. Los criterios diagnósticos de IADPSG establecieron que tener un solo punto alterado de la SOG de 75g, incluyendo, por tanto, una GB ≥ 126 mg/dl, es suficiente para diagnosticar DMG²⁰.

La ya mencionada revisión sistemática de Donovan *et al.* para la USPTF⁴⁷ concluye que la GB, hacia la semana 24 de gestación, es un test tan aceptable como la SOG para descartar DMG, aunque su rendimiento diagnóstico es menor si se emplea como prueba confirmatoria, para lo que es más recomendable recurrir a la SOG.

Los estudios que publican mejores resultados para el uso de GB tanto para descartar, como para diagnosticar DMG están realizados con poblaciones de prevalencia de DMG alta, como los de Agarwalet *al.* en Emiratos Árabes ⁸⁷ o Zhu *et al.* en China ⁸⁸ y Kuo *et al.* en Taiwan⁸⁹, estudios que además utilizan los criterios IADPSG, muchos más inclusivos y que implican aumentos en la prevalencia y por tanto del riesgo de padecer GDM. Es decir, que la GB parece ser un buen test diagnóstico, sin llegar a mejorar a la SOG, en poblaciones de alto riesgo de DMG. Los

resultados son más discretos en poblaciones de bajo riesgo, como los publicados por Ruetschiet *al.*⁹⁰, en Suiza, o Anderson *et al.*⁹¹ en Canadá.

En cualquier caso, el empleo de GB como cribado, no sólo es una prueba sencilla y barata para el laboratorio, y cómoda para las gestantes, además puede suponer la reducción de un importante porcentaje de TO.

6.3. Perfillipídico

En un embarazo normal se produce una primera fase de metabolismo preponderantemente anabólico (pág.32) en el que, el efecto neto, es la acumulación de tejido adiposo. Este proceso, que se prolonga a lo largo de los dos primeros trimestres, cambia en el último trimestre en el que, impulsado por la situación de resistencia a la insulina propiciada por la gestación, y el aumento de estrógenos, se incrementa la lipólisis y se disminuye la actividad de la lipoproteinlipasa⁹². Como consecuencia, los ácidos grasos libres que circulan en gran cantidad por la sangre, son esterificados en el hígado como TG y VLDL, que vuelven a la circulación sanguínea, y suponen el nutriente principal de la madre, reservándose la glucosa para el feto. El glicerol, procedente de la lipólisis, también es usado para la producción de glucosa (Figura 6).

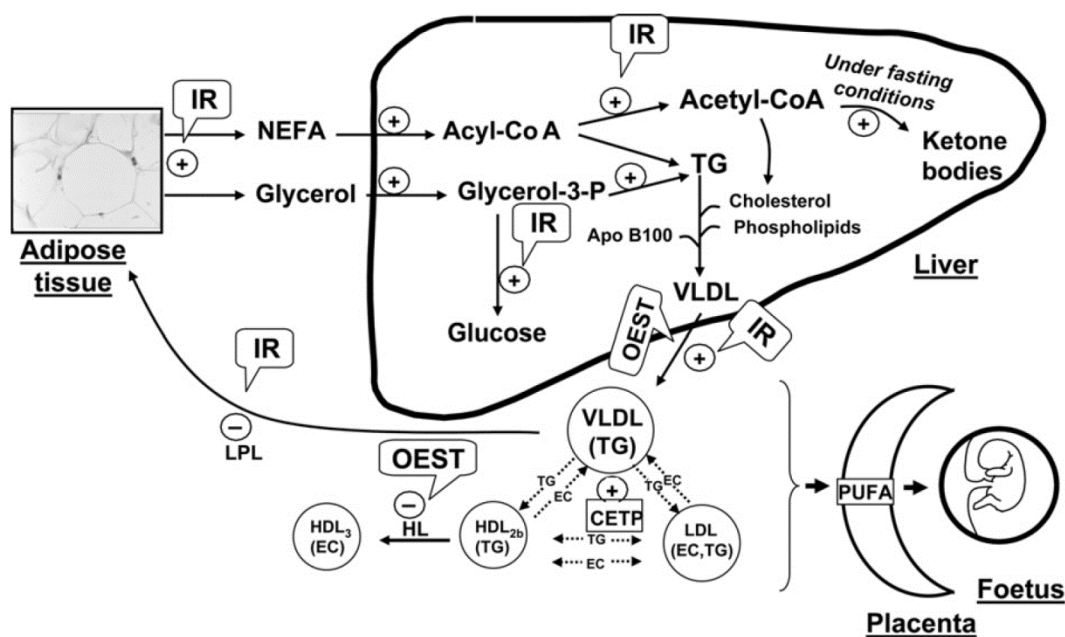


Figura 6: Interacciones entre el metabolismo lipídico y la gestación. Esquema extraído del trabajo de Herrera *et al.*⁹² en el que se resumen los cambios de la fase final del embarazo y el aumento asociado en el metabolismo de los lípidos que inducen la resistencia a

la insulina (IR) y estrógenos (OEST): (+): activación; (-): inhibición; NEFA: ácido graso no esterificado; TG: triglicéridos; LPL: lipoproteinlipasa; HL: lipasa hepática.

El resultado es una hiperlipidemia, característica del último trimestre de la gestación. Como consecuencia, en las gestantes con DMG, al tener una mayor resistencia a la insulina, se espera un aumento proporcional de la hipertrigliceridemia.

Aunque existen discrepancias en los numerosos estudios publicados al respecto, en un meta-análisis realizado en 2014 con un total de 60 estudios que analizaban las diferencias en los perfiles lipídicos de gestantes euglucémicas y diabéticas⁶⁶, se concluyó que existían diferencias estadísticamente significativas en el nivel de TG medidos en los tres trimestres entre gestantes no diabéticas y diabéticas gestacionales. También hallaron diferencias en el colesterol HDL medido en el segundo y el tercer trimestre, que era menor en las diabéticas, pero no así para el colesterol LDL ni el COL.

En resumen, parece ser que, al menos los TG, y tal vez el colesterol total o alguna de sus fracciones, podrían jugar algún papel en el diagnóstico de DMG.

6.4. Perfiltiroideo

Algunos de los cambios fisiológicos que se producen durante la gestación tienen como consecuencia un ajuste por parte de la glándula tiroides. La hCG, muy elevada especialmente en el primer trimestre del embarazo, presenta una fuerte homología estructural con la subunidad α de la tirotropina (TSH), lo que conlleva un estímulo de la glándula tiroidea que aumenta la síntesis de tiroxina, e inhibición de la producción de TSH por parte de la hipófisis. Por otro lado, los altos niveles de estrógenos actúan de estímulo para la síntesis de globulina fijadora de tiroxina (TBG), y por lo tanto disminuyendo la tiroxina libre disponible (T4L). Además, el incremento del volumen plasmático, y su consiguiente efecto dilucional, también afecta a la concentración de hormonas tiroideas⁹³ (**Figura 7**).

Hay que tener en cuenta que el desarrollo del feto depende de las hormonas tiroideas maternas, pues su glándula tiroides no será funcional hasta la segunda mitad de la gestación, y que esta dependencia es crítica para el desarrollo cognitivo del feto

⁹³.

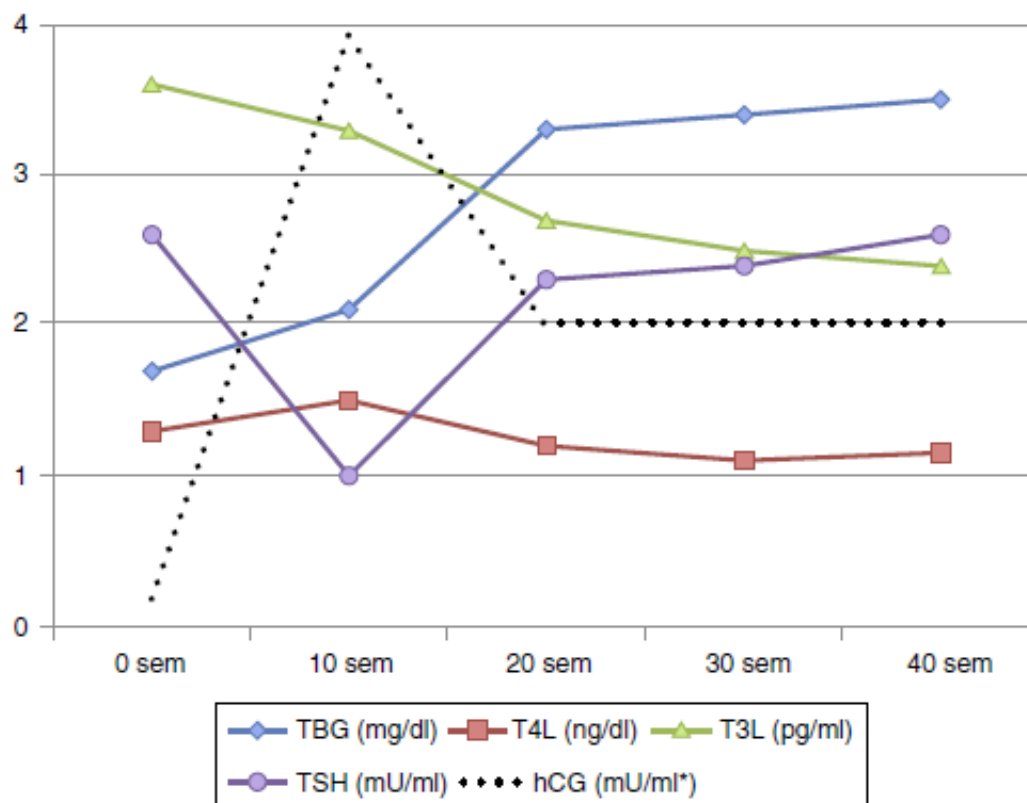


Figura 7: Cambios en las hormonas tiroideas a lo largo del embarazo. Gráfico obtenido del Documento de consenso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición⁹⁴. Se observa una paulatina disminución de la tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L) a lo largo de la gestación, un aumento considerable de la globulina fijadora de hormonas tiroideas (TBG) y, en el primer trimestre, una correlación inversa entre la tirotropina (TSH) y la gonadotropina coriónica humana (hCG).

Las alteraciones tiroideas son la segunda patología endocrina más frecuente en el embarazo, tras la DMG. Entre un 0,2 y un 1% de gestantes sufren hipertiroidismo, entre 0,2 y 0,5% padecen hipotiroidismo primario y hasta un 2,5% son hipotiroideas subclínicas⁹⁵, lo cual debe estar en relación con mantener un adecuado nivel de ingesta de iodo, fundamental para la síntesis de las hormonas tiroideas, y con los importantes cambios que se producen en la función tiroidea durante la gestación.

Es muy sugerente la posibilidad de una asociación entre dos patologías tan prevalentes en la gestación, como la tiroidea y la DMG, especialmente tratándose de dos disfunciones de etiología endocrina. Aunque los cambios hormonales relativos al embarazo están detrás de los cambios tanto en la función tiroidea como en el metabolismo de los hidratos de carbono, no se ha determinado la relación fisiológica que puede vincularlos. Sí es evidente que puede existir una conexión autoinmune en aquellas diabéticas gestacionales o disfunciones tiroideas que cursen con la aparición de auto-anticuerpos.

El estudio realizado por Plowden *et al.*⁹⁶ no haya un vínculo de la DMG con el hipotiroidismo previo a la gestación, y en su población de 1193 gestantes no observa mayor riesgo relativo de padecer DMG en aquellas mujeres con TSH por encima de 2,5mIU/l antes del embarazo, frente a aquellas con TSH por debajo de ese punto de corte, como tampoco lo hay en mujeres con anticuerpos anti-tiroideos positivos con respecto a los que no los presentan.

Sin embargo, sí que se encuentra en la bibliografía cierta evidencia acumulada que vincula estas dos patologías durante la gestación. Las conclusiones a las que llegan Toulis *et al.*⁶⁷ tras realizar un meta-análisis que incluyó seis estudios de cohorte englobando más de 35.000 gestantes fue que sí que existía un riesgo ligeramente aumentado (lo cuantifican en un 50%) de padecer DMG en gestantes que presentan hipotiroidismo subclínico en el primer trimestre de embarazo. Resultado similar al obtenido por Yang *et al.*⁹⁷ en su trabajo realizado con una población China de más de 30.000 gestantes en el que concluyen que el nivel de T4 libre en el primer trimestre de embarazo era significativamente más bajo en gestantes con DMG.

7. Modelos logísticos en el diagnóstico de diabetes gestacional

Ya hemos mencionado el valor de varios de los biomarcadores estratados más arriba en el diagnóstico y seguimiento de la DM, concretamente HbA_{1c} y GB. Aunque han sido extensamente estudiados en su relación con la DMG, aún no se ha concretado un uso claro para ellos. De otros parámetros, como el perfil lipídico y tiroideo, se ha estudiado su posible relación con la DMG, pero no existen tantas propuestas concretas en cuanto a su empleo en el diagnóstico. En general, la posible utilización de estos parámetros de laboratorio en el apoyo al diagnóstico de DMG choca con su eficacia diagnóstica siempre más limitada que la de la SOG. No obstante, y como venimos explicando, tampoco existe un consenso mundial en el abordaje del diagnóstico de la DMG. No sólo no está claro qué tipo de SOG emplear, ni siquiera si hacerlo de forma universal o de manera selectiva. Y en gran parte, esto es debido a los puntos flacos que ofrece la técnica, sobre todo los relacionados con la duración de la misma, las molestias que implica para las gestantes o su escasa reproducibilidad.

Un posible enfoque que puede acercar el rendimiento diagnóstico de los otros biomarcadores al de la SOG es la combinación de varios de ellos en el cálculo de un índice de riesgo. Esto se puede realizar construyendo un modelo mediante el empleo de una herramienta estadística, concretamente la regresión logística multivariante, que es un instrumento ampliamente empleado en las ciencias de la salud por la capacidad que tiene de combinar las fortalezas diagnósticas de varios parámetros para obtener un único valor que da cuenta de la probabilidad de padecer o no la enfermedad en cuestión⁹⁸.

Parte del interés de los modelos logísticos (ML) radica en la versatilidad de emplear tanto variables cualitativas, como variables cuantitativas o continuas –siendo este el caso de los parámetros de laboratorio considerados – en su construcción. Además, estas variables pueden tener una correlación directa con la enfermedad que se pretende diagnosticar, siendo entonces consideradas *variables predictoras*. Pero este tipo de modelos también pueden incluir otras variables que, sin guardar una relación estadística o clínica directa con la variable dependiente, pueden tener un efecto sobre las variables predictoras que afecten el resultado. De esta forma, pueden ser introducidas en el ML como variables confundentes o de interacción, obteniéndose un modelo ajustado por estas variables, que se aproximará más al

conjunto de datos empleado en la construcción del mismo, gestionando la confusión y la interacción de una manera mucho más eficaz que otro tipo de estudios ⁹⁹.

En definitiva, y tras la determinación de qué variables serán predictoras y si existe o no confusión o interacción, se puede elaborar un modelo matemático con las variables escogidas en nuestra población de estudio, que serán introducidas en un programa estadístico adecuado que realizará una serie de iteraciones, en las que se podrán ir eliminando las variables que no predigan adecuadamente el resultado hasta obtener la ecuación que defina el ML que mejor se ajuste al conjunto de datos (**Ecuación 1**).

$$\text{Probabilidad DMG} = \frac{1}{1 + \exp(-B_0 - B_1X_1 - B_2X_2 - B_3X_3 - \dots - B_iX_i)}$$

Ecuación 1: Ecuación general que define un modelo logístico. La ecuación está compuesta de una variable resultado o dependiente (DMG), que se puede interpretar como la probabilidad de padecer DMG y una serie de covariables o variables independientes (X_i) con sus coeficientes (B_i).

El resultado final será una expresión matemática en la que habrá tantos sumandos como variables hayan permanecido en el modelo más uno, siendo este elemento extra una constante (B_0). Cada una de las variables que finalmente constituyan el ML (X_i) estará multiplicada por un coeficiente (B_i) que dará cuenta de en qué medida esta variable afecta a la predicción final del modelo, siendo en realidad una expresión del *odds ratio*⁹⁸. El resultado será una probabilidad de, en el caso de un modelo predictivo de DMG, padecer dicha enfermedad.

En la bibliografía existen algunos ejemplos de estudios que abordan el diagnóstico de la DMG empleando este método. Sobre todo en los últimos 10 o 15 años se han publicado bastantes intentos de mejorar o complementar el diagnóstico de la DMG calculando índices de riesgo a través de ML. Los resultados y conclusiones de estos estudios son heterogéneos, debido a que se han empleado poblaciones de características muy diferentes, así como criterios diagnósticos variados. En suma, los resultados de estos trabajos son un reflejo de la propia heterogeneidad de estrategias diagnósticas de DMG que impera en el mundo, pero también a que el objetivo de la aplicación del ML no es unitario en todos estos trabajos.

En general, los estudios se pueden dividir en dos grandes grupos, según el objetivo que se plantean. Por un lado están los modelos que pueden relacionarse en su abordaje con la identificación temprana de gestantes en alto riesgo de padecer DMG, tema tratado con detalle más arriba (pág.40) y que es abordado por las principales guías clínicas en sus recomendaciones¹⁰⁰¹⁰¹¹⁰²¹⁰³¹⁰⁴¹⁰⁵. Estos trabajos implementan este cribado del primer trimestre construyendo ML basados en diferentes parámetros, tanto los datos clínicos recomendados por las guías, como diversos biomarcadores.

El segundo grupo de trabajos que abordan el diagnóstico de la DMG empleando un MLlo constituyen aquellos que buscan identificar gestantes en las que descartar la DMG y que no deban ser sometidas a posteriores pruebas de TO o SOG¹⁰⁶¹⁰⁷¹⁰⁸.

Los resultados de esta revisión sistemática serán expuestos y analizados más adelante en la página 97), y aunque la comparación entre ellos no es fácil debido a la heterogeneidad de criterios, poblaciones y parámetros incluidos en los diferentes modelos, en síntesis, y como ya se ha visto para otros parámetros, se puede concluir que tampoco la combinación de diferentes variables en un solo modelo predictivo es capaz de generar un test diagnóstico con la sensibilidad y especificidad suficientes como para sustituir a la SOG. No obstante, sí que es posible identificar gestantes con alto riesgo en el primer trimestre, como ya se hace, de manera más rudimentaria, sin cálculo de índice de riesgo en muchos protocolos, incluido el andaluz⁵¹. Además, de esta revisión también se desprende el potencial de los ML para reducir el número de SOG, sobre todo TO en las estrategias en dos pasos, mediante la identificación de gestantes de bajo riesgo en las que descartar la DMG.

Hipótesis y objetivos

1. Hipótesis

El diagnóstico de la diabetes gestacional es aún un frente abierto en el que no se ha obtenido un consenso internacional. Se trata de un problema con múltiples soluciones que debe abordarse desde lo local, atendiendo a las características de cada población. El cribado universal basado en sobrecargas orales es eficiente, pero implica una importante impacto económico, laboral y social a las gestantes, debido al tiempo de duración de la prueba y los efectos adversos de la sobrecarga, como las náuseas y vómitos, que además invalidan la prueba.

La hipótesis de partida fue que en una población de bajo riesgo, como la que forma parte de nuestro estudio, la utilización de algunos parámetros de laboratorio, como hemoglobina glicada, glucemia basal, perfil lipídico o perfil tiroideo, como marcadores de diabetes gestacional y su incorporación en la estrategia diagnóstica en forma de un índice de riesgo, podría ayudar a clasificar muchas gestantes sin necesidad de recurrir al test de O'Sullivan.

2. Objetivos

El objetivo general fue el desarrollo de un índice de riesgo de DMG basado en marcadores de laboratorio que pueda utilizarse como cribado para reducir el número de pruebas de O'Sullivan. Para llegar a este objetivo general, los objetivos específicos que nos planteamos fueron:

- I. Estudio de la glucemia basal determinada en gestantes entre las semanas 24^a y 28^a como marcador de diabetes gestacional.
- II. Estudio de la hemoglobina glicada determinada en gestantes entre las semanas 24^a y 28^a como marcador de diabetes gestacional.
- III. Estudio de la relación con la diabetes gestacional del perfil lipídico (colesterol total y triglicéridos) determinado en gestantes entre las semanas 24^a y 28^a y su posible uso como marcador de diabetes gestacional.
- IV. Estudio de la relación con la diabetes gestacional del perfil tiroideo (tirotropina y tiroxina libre) determinado en gestantes durante el primer trimestre y su posible uso como marcador de diabetes gestacional.

- V. La combinación, mediante un modelo logístico multivariante, de alguno de los siguientes parámetros: glucemia basal, hemoglobina glicada perfil lipídico y tiroideo, para la obtención de un índice de riesgo de diabetes gestacional que pueda ser utilizado a modo de cribado y ayude a reducir el número de gestantes que tienen que someterse a test de O'Sullivan.

Material y métodos

Este trabajo consta de cuatro estudios previos, tres de ellos retrospectivos de cohorte, y un cuarto prospectivo de casos y controles, seguidos de un estudio final, prospectivo de casos y controles. Los criterios de inclusión para todos ellos fueron embarazadas entre la 24ª y 28ª SG, salvo para el estudio previo relativo al perfil tiroideo, que incluyó gestantes durante el primer trimestre de embarazo (entre la 8ª y 13ª SG). Los criterios de exclusión fueron no disponer de alguno de los parámetros que se estudiaran en cada trabajo, así como ser diabéticas pregestacionales.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS 20. La significancia estadística fue asumida para valores de $p < 0,05$.

Este proyecto recibió el dictamen favorable del Comité de Ética de los Hospitales Virgen Macarena y Virgen del Rocío.

1. Estudios preliminares

El protocolo utilizado en nuestra región sigue las recomendaciones de GEDE¹², según el cual se realiza un cribado de DMG a todas las gestantes, consistente en un TO, seguido de un SOG de 100 g cuando la glucemia al cabo de una hora tras TO sea mayor o igual a 140 mg/dl. La SOG de 100 g sigue las recomendaciones y puntos de corte de NDDG: basal: 105 mg/dl, 1 hora: 190 mg/dl, 2 horas: 165 mg/dl y 3 horas: 145 mg/dl, diagnosticando DMG en el caso de que dos o más medidas sean iguales o superiores a estos límites.

1.1. Hemoglobina glicada como test de cribado de diabetes gestacional

1.1.1. Diseño del estudio y población

Estudio prospectivo en el que se seleccionaron gestantes que acudieron a nuestro centro entre diciembre de 2016 y mayo de 2017 a realizarse el TO entre las 24ª y 28ª SG. A todas ellas se le determinó HbA_{1c} mediante HPLC de intercambio iónico (G8® de Tosoh). Se obtuvieron para todas las gestantes incluidas en el estudio los valores de TO y SOG, en aquellas cuyo TO ≥ 140 mg/dl.

1.1.2. Análisis estadístico y rendimiento diagnóstico

A los datos de HbA_{1c} obtenidos se les realizó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar su distribución normal, y se construyó el histograma de distribución. La población se dividió en dos grupos, normoglucémicas y diabéticas gestacionales. Se calculó la media y desviación estándar (DE) para HbA_{1c}, TO y edad en estos dos grupos, determinándose las diferencias promedio con 95% intervalo de confianza (IC).

Se utilizó la prueba t de Student para establecer la significancia estadística de las diferencias entre las HbA_{1c} promedio en los dos grupos. Se realizó un diagrama de cajas para establecer gráficamente las diferencias en la HbA_{1c} entre el grupo de normoglucémicas y el de diabéticas.

Con los datos de HbA_{1c} y los diagnósticos de DMG se construyó la curva ROC, se determinó área bajo la curva ROC (AUC) con 95% IC. Se calcularon sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos positivo (VPP), y negativo (VPN) y razones de verosimilitud positiva (LR+) y negativa (LR-) con 95% IC para cuatro puntos de corte, dos que maximizaran la S y dos que maximizaran la E.

Suponiendo una estrategia diagnóstica en la que la HbA_{1c} se emplease como cribado para evitar que las gestantes de bajo riesgo de padecer DMG (por debajo del punto de corte bajo), o las de alto riesgo (por encima del punto de corte alto), se vean sometidas innecesariamente al TO, y pasen directamente a realizarse la SOG, se estimó el porcentaje de embarazadas que evitarían la mencionada prueba para cada punto de corte. Calculando además los falsos negativos que se producirían usando los puntos de corte bajos, y los TO negativos que corresponderían a los puntos de corte altos.

1.2. Glucemia basal como test de cribado de diabetes gestacional

1.2.1. Diseño del estudio y población

Este estudio se realizó retrospectivamente con los datos de las gestantes atendidas en el Hospital Virgen Macarena, un centro de tercer nivel, entre septiembre de 2014 y febrero de 2017, incluyéndose en él todas las embarazadas de las que se disponía tanto de GB correspondiente a la visita realizada entre las semanas 24ª y 28ª, como a los valores de TO y SOG, en los casos que correspondiera. La glucemia se

determinó en todas ellas con el método *glucosehexoquinase* de Advia® 2400 (Siemens HealthcareDiagnostics).

1.2.2. Análisis estadístico y rendimiento diagnóstico

A los datos de GB obtenidos se les realizó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar su distribución normal, y se construyó el histograma de distribución. La población se dividió en dos grupos, normoglucémicas y diabéticas gestacionales. Se calculó la media, mediana, DE y percentiles 25 y 75 (P25-P75) para GB, TO y edad en estos dos grupos, así como diferencias promedio con 95% IC.

Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para establecer la significancia estadística de las diferencias entre los grupos de GB, TO y edad. Se realizó un diagrama de cajas para establecer gráficamente las diferencias en la GB promedio entre el grupo de normoglucémicas y el de diabéticas.

Con los datos de GB y los diagnósticos de DMG se construyó la curva ROC, se determinó AUC con 95% de IC. Se calcularon S, E, VPP, VPN, LR+ y LR- con 95% IC para cuatro puntos de corte, dos que maximizaran la S y dos que maximizaran la E.

Suponiendo una estrategia diagnóstica en la que la GB se emplease como cribado para evitar que las gestantes de bajo riesgo de padecer DMG (por debajo del punto de corte bajo), o las de alto riesgo (por encima del punto de corte alto), se vean sometidas innecesariamente al TO, y pasen directamente a realizarse la SOG, se estimó el porcentaje de embarazadas que evitarían la mencionada prueba para cada punto de corte. Calculando además, los falsos negativos que se producirían usando los puntos de corte bajos, y los TO negativos que corresponderían a los puntos de corte altos.

1.3. Estudio de la relación del perfil lipídico y diabetes gestacional

1.3.1. Diseño del estudio y población

Este estudio se realizó retrospectivamente con los datos de las gestantes atendidas en el Hospital Virgen Macarena entre julio de 2015 y septiembre de 2016, incluyéndose en él todas las embarazadas de las que se disponía del perfil lipídico (TG

y COL) correspondiente a la visita realizada entre 24ª y 28ª SG, como a los valores de TO y SOG, en los casos que $TO \geq 140$ mg/dl. El perfil lipídico se determinó en todas ellas con Advia® 2400 (Siemens HealthcareDiagnostics).

1.3.2. Análisis estadístico y rendimiento diagnóstico

A los datos de TG y COL obtenidos se les realizó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar su distribución normal, y se construyó el histograma de distribución. La población se dividió en dos grupos, normoglucémicas y diabéticas gestacionales. Se calculó la media, mediana, DE y P25-P75 para TG, COL, TO y edad en estos dos grupos, así como diferencias promedio con 95% IC.

Se utilizó la prueba t de Student para establecer la significancia estadística de las diferencias entre los grupos de COL, TO y edad, y el test U de Mann-Whitney para los TG, dada su distribución anormal. Se utilizó el test de correlación de Pearson (r) para establecer la correlación entre TG y COL con el TO. Se realizó un diagrama de cajas para establecer gráficamente las diferencias en TG y COL promedios entre el grupo de normoglucémicas y el de diabéticas.

Con los datos de TG y COL y los diagnósticos de DMG se construyó la curva ROC, se determinó AUC con 95% de IC.

1.4. Estudio de la relación del perfil tiroideo y diabetes gestacional

1.4.1. Diseño del estudio y población

Este estudio se realizó retrospectivamente con los datos de las gestantes atendidas en el Hospital Virgen Macarena entre julio de 2015 y septiembre de 2016, incluyéndose en él todas las embarazadas de las que se disponía del valor de TSH correspondiente a la visita realizada para el cribado de prenatal del primer trimestre (entre la 8ª y 13ª SG). Así mismo, se recuperaron los valores de TO para todas ellas, T4L en las que lo tuvieran disponible, así como SOG, en los casos que $TO \geq 140$ mg/dl. La determinación de TSH y T4L se realizó mediante análisis por inmunoensayo-quimioluminiscencia en ADVIA Centaur® XP (Siemens HealthcareDiagnostics).

1.4.2. Análisis estadístico

A los datos de TSH y T4L obtenidos se les realizó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar su distribución normal, y se construyó el histograma de distribución. La población se dividió en dos grupos, normoglucémicas y diabéticas gestacionales. Se calculó la media, mediana, DE y P25-P75 para TSH y T4L en estos dos grupos, la diferencia promedio entre los grupos con un IC 95%.

Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para establecer la significancia estadística de las diferencias entre los grupos de TSH y T4L, dada la distribución anormal de ambas variables. Se realizó un diagrama de cajas para establecer gráficamente las diferencias en TG y COL promedios entre el grupo de normoglucémicas y el de diabéticas.

En cada grupo de gestantes se determinó el número total y el porcentaje de mujeres que tuvieran alguna de las siguientes patologías tiroideas: hipotiroidismo e hipertiroidismo, francos y subclínicos, y TSH alta o baja. Se utilizaron los intervalos de referencia obtenidos específicamente para el primer trimestre de gestación de la población de referencia del Hospital Macarena (Tabla 6). Se construyó un gráfico de barras para visualizar las diferencias entre los dos grupos. Se utilizó la prueba X^2 para establecer si existen relación de estas disfunciones tiroideas con la DMG.

	1 ^{er} TRIMESTRE N = 147 gestantes (año 2014)			2 ^o TRIMESTRE N=141 gestantes (año 2015)		
	MEDIA (DE)	P2,5	P97,5	MEDIA (DE)	P2,5	P97,5
TSH(mUI/L)	1,74(0,88)	0,12	3,59	2,35 (1,08)	0,63	4,59
T4L(ng/dL)	1,12(0,13)	0,91	1,45	1,02(0,11)	0,82	1,22

Tabla 4: Rangos de referencia de perfil tiroideo para las gestantes del área atendida por el Hospital Macarena. Rangos obtenidos para una población de N = 147 gestantes en el primer trimestre y N = 141 gestantes en el segundo trimestre, en los años 2014 y 2015, respectivamente, y publicados en sendas comunicaciones. TSH: tirotropina; T4L: tiroxina libre.

2. Determinación de un índice de riesgo de diabetes gestacional

2.1. Diseño del estudio y población

Se diseñó un estudio prospectivo de casos y controles, en el que se seleccionaron gestantes que acudieron a nuestro centro entre diciembre de 2016 y mayo de 2017 a realizarse el TO entre las 24^a y 28^a SG.

A estas gestantes se les determinó HbA_{1c} mediante HPLC de intercambio iónico (G8® de Tosoh), GB, TO y perfil lipídico (TG y COL) mediante Advia® 2400 (Siemens HealthcareDiagnostics). Aquellas gestantes que tuvieron un TO \geq 140 mg/dl, según el protocolo vigente en nuestra región⁵¹, fueron citadas para realizarse un test confirmatorio de DMG consistente en una SOG de 100 g y cuatro puntos, según criterios GEDE ¹² (Figura 8).

Retrospectivamente se obtuvieron los valores de TSH del primer trimestre (TSH 1^{er}T) y TSH y T4L del segundo trimestre de aquellas gestantes del estudio a las que se les hubiera determinado (parámetros determinados en ADVIA Centaur® XP de Siemens HealthcareDiagnostics).

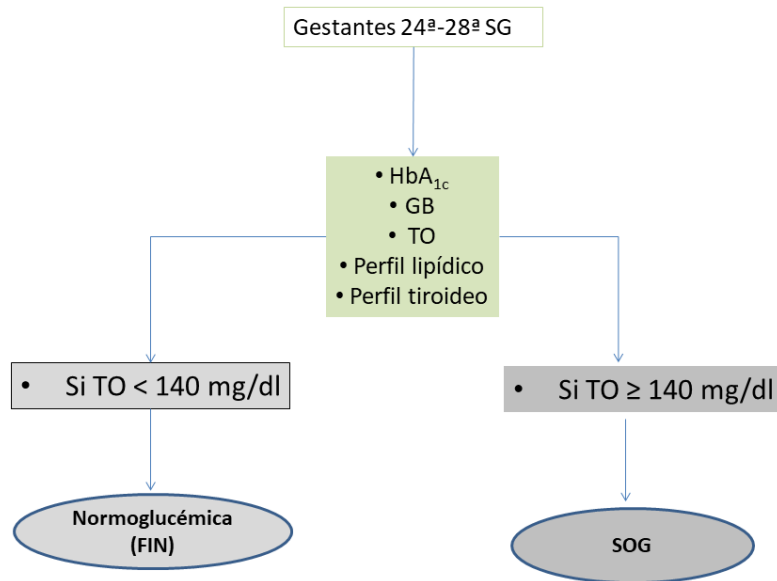


Figura 8: Diagrama de flujo de las participantes en el estudio. Se reclutaron gestantes que acudieron al Hospital Macarena a realizarse el cribado de DMG del segundo trimestre (entre las semanas 24ª y 28ª de gestación). A todas ellas se les determinó: HbA_{1c} (hemoglobina glicada); GB (glucemia basal); TO (test de O’Sullivan); perfil lipídico (triglicéridos y colesterol total); perfil tiroideo (se recuperó retrospectivamente tirotrópina del primer trimestre y tirotrópina y tiroxina libre del segundo trimestre). A las gestantes con TO positivo (≥ 140 mg/dl) se las sometió a una sobrecarga confirmatoria de 100 g de glucosa y 3 horas.

Para la determinación del tamaño muestralse siguieron las indicaciones de Ortega Calvo *et al.*¹⁰⁹ para la regresiones multivariantes, que recomiendan al menos $N = 10 (k+1)$, siendo k el número de variables incluidas en el modelo; y al menos diez eventos de cada tipo por cada variable, es decir, diez casos y diez controles.

Teniendo en cuenta que tras los estudios preliminares se pudo establecer que tres de las variables analizadas (GB, HbA_{1c} y TG) son marcadores independientes de la DMG, para construir un modelo logístico predictivo de DMG que incluyera estas tres variables predictoras, y según las indicaciones arriba señaladas, requeriríamos de una población mínima de 30 casos y 40 controles. La gestantes en el grupo de control se aumentó para mantener una relación más próxima a la prevalencia habitual de DMG.

2.2. Características de la población

Se calculó la media, mediana, DE y P25-P75 tanto en el grupo de casos como en el de controles de los parámetros obtenidos: TO, HbA_{1c}, GB, TG, COL, TSH, T4L y TSH 1^{er}T, además de la edad. Se calculó la diferencia promedio con 95% IC de estos parámetros entre los dos grupos. Se valoré si existía distribución normal en cada

variable mediante el *test* Kolmogorov-Smirnov. Se determinó, mediante la prueba *t* de Student, si había significancia estadística en la diferencia de las medias para HbA_{1c} y COL, y mediante la *U* de Mann-Whitney para GB, TG, TSH, T4L y TSH 1^{er}T.

La variable continua TSH 1^{er}T se categorizó en dos variables, TSH 1^{er}T alta para aquellas TSH1^{er}T > 3,59 μ UI/ml (por encima del límite superior del rango de referencia en el primer trimestre) y TSH 1^{er}T baja para aquellas < 0,12 μ UI/ml (por debajo del límite inferior de rango de referencia), según los rangos indicados en Tabla 6 y se comprobó, mediante un *test* de χ^2 de Pearson, si existía una relación significativa entre las TSH 1^{er}T baja y alta con la DMG.

2.3. Construcción del modelopredictivo

Para establecer un índice de riesgo de padecer DMG en el segundo trimestre de embarazo (entre las 24^a y 28^a SG) se construyeron diversos modelos de predicción a partir de las variables seleccionadas y empleando regresiones logísticas binarias multivariantes. Se definió la variable dicotómica DMG como NO para las gestantes normoglucémicas, y SÍ para las diabéticas gestacionales. Ésta fue considerada la variable dependiente. Se calcularon cinco modelos predictivos considerando diferentes variables como predictoras del riesgo de DMG:

El modelo predictivo I incluyó como variables predictoras: HbA_{1c}, GB y TG.

El modelo predictivo II incluyó como variables predictoras: HbA_{1c} y GB.

El modelo predictivo III incluyó como variables predictoras: HbA_{1c}, GB, TG y TSH1^{er}T baja.

El modelo predictivo IV incluyó como variables predictoras: HbA_{1c}, GB y TG, ajustadas por COL.

El modelo predictivo V incluyó como variables predictoras: HbA_{1c}, GB y TG, ajustadas por edad.

Se utilizó el método *por pasos hacia adelante* para construir el modelo I, y el método *introducir* para el resto de modelos, que al ser manual nos permitió evaluar confusión y evaluar variables, incluso sin asociación independiente con la variable resultado. Para calcular los parámetros que definieran los modelos que más se ajustasen a los datos, se realizaron el número suficiente de iteraciones hasta que la verosimilitud (-2 por el logaritmo de la verosimilitud) disminuyera en pasos sucesivos en menos de 0,001 unidades.

Para todos los modelos se obtuvieron el valor de la constante (B_0), el coeficiente de cada variable predictora (B_n) con su significancia estadística (valor *p*) y el

odds ratio (OR) asociado a cada una con 95% IC. Al tratarse de variables predictoras continuas, el OR estadísticamente es una medida de la asociación de esa variable con la DMG, pero además, se puede interpretar como el riesgo de padecer DMG que se asocia a un valor concreto de una de las variables, con respecto a la misma gestante si tuviera una unidad menos en el valor de esa misma variable. A partir de los modelos I y II se obtuvieron los índices de riesgo de padecer DMG I y II (IR_{DMG} I y IR_{DMG} II) multiplicando por mil la probabilidad obtenida de cada modelo para obtener valores más manejables.

2.4. Evaluación de los índices de riesgo

Los índices de riesgo IR_{DMG} I y IR_{DMG} II se evaluaron desde el punto de vista del nivel de ajuste del modelo predictivo a los datos con los diversos parámetros estadísticos. Primero se determinó la desviación del modelo con respecto al conjunto de datos mediante el parámetro $-2\logaritmo$ de la verosimilitud ($-2LL$). Además se obtuvieron los coeficientes de determinación R^2 de Cox y Snell y R^2 de Nagelkerke. Por último, se utilizó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow.

A partir del valor del índice para toda la población se trazó la curva ROC para IR_{DMG} I y IR_{DMG} II, determinándose AUC con 95% IC. Para cada índice se calcularon S, E, VPP, VPN, LR+ y LR-con 95% IC para cuatro puntos de corte, dos que maximizaran la S y dos que maximizaran la E.

Siguiendo el mismo planteamiento que en los estudios anteriores, supusimos una estrategia diagnóstica en la que IR_{DMG} I y IR_{DMG} II se empleasen como cribado para evitar que las gestantes de bajo riesgo de padecer DMG (por debajo del punto de corte bajo), o las de alto riesgo (por encima del punto de corte alto), se vieran sometidas innecesariamente al TO, y pasasen directamente a realizarse la SOG. Se estimó el porcentaje de embarazadas que evitarían la mencionada prueba para cada punto de corte. Calculando además, los falsos negativos que se producirían usando los puntos de corte bajos, y los TO negativos que corresponderían a los puntos de corte altos.

3. Revisión sistemática de la literatura: modelos logísticos y diabetes gestacional

Para la correcta contextualización de este trabajo se realizó una revisión sistemática de la literatura, con el objetivo de hallar todos los estudios publicados que utilicen índices de riesgo calculados a partir de modelos logísticos para el diagnóstico o ayuda al diagnóstico de DMG.

Se han explorado exhaustivamente las bases referenciales Medline (interfaz Ovid®), Embase (interfaz Embase.com) y Web of Knowledge. Además se ha consultado la base de datos a texto completo Cochrane Library.

Las estrategias de búsqueda se construyeron encaminadas a obtener cualquier estudio que propusiera la construcción de un modelo logístico, basado en variables que tuvieran relación con la DMG, y dirigidos a diagnosticar o ayudar al diagnóstico de la DMG. Por ello, incluyeron los términos: diabetes gestacional, índice de riesgo, modelo logístico, sensibilidad, especificidad, valor predictivo y área bajo la curva.

Las referencias obtenidas fueron sometidas a un primer cribado mediante la revisión de los *abstracts*. Los artículos seleccionados en esta primera revisión fueron obtenidos a texto completo para su posterior análisis.

Resultados

1. Estudios preliminares: asociación de diversos parámetros con la diabetes gestacional

1.1. Hemoglobina glicada como test de cribado de diabetes gestacional

RESULTADOS SUCEPTIBLES DE PUBLICACIÓN

1.2. Glucemia basal como test de cribado de diabetes gestacional

RESULTADOS PUBLICADOS EN:

JoseMaria Maesa, Patricia Fernandez-Riejos, VictorSanchez-Margalet, ConcepcionGonzalez-Rodriguez. Fasting Glycemia as Screening Tool to Rule-Out Gestational Diabetes in Low-Risk Population.Clin. Lab. 2018;64:461-465. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2017.170920.

1.3. Relación entre el perfil lipídico y la diabetes gestacional

Se determinó si TG y COL tenían una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se obtuvo un valor Z de Kolmogorov-Smirnov= 3,656 con $p=0,000$, para TG, por lo que se retuvo la hipótesis alternativa que asumía una distribución anormal. Para el COL el valor de Z fue 1,178, con $p=0,125$, por lo que la distribución fue normal (**Figura 15**).

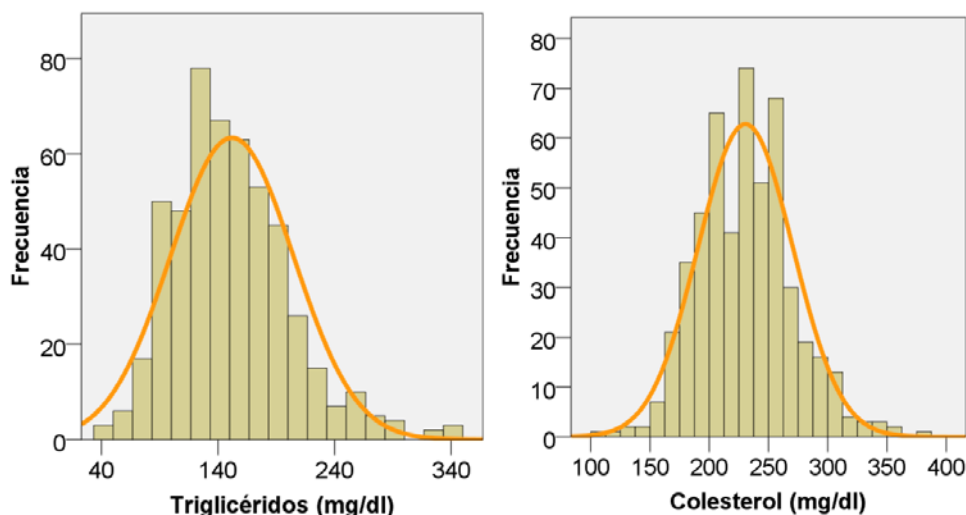


Figura 9: Histogramas de distribución de triglicéridos y colesterol total. Para comprobar si la distribución de estas variables es normal se ha utilizado el test de Kolmogorov-Smirnov, pudiéndose rechazar la hipótesis de normalidad en triglicéridos ($p=0,000$), y reteniéndola en el colesterol ($p=0,125$).

Este fue un estudio retrospectivo, con una población total de $N = 2438$ gestantes de entre 24 y 28 SG y una media de edad de 31,42 años. De ellas, 43, un 2% del total, fueron diabéticas, y tuvieron unos niveles promedio de TG y COL de 185 (65,2) mg/dl y 222(41,3) mg/dl respectivamente. El resto, 2395 gestantes, el 98%, fueron normoglucémicas, con un niveles promedio de TG y COL de 155 (55,2) mg/dl y 234(41,5) mg/dl, respectivamente (**Tabla 11**). Las diferencias promedio de TG entre los dos grupos fue 29,9 (13,1 – 46,6) mg/dl, estadísticamente significativas ($p=0,000$). La diferencia promedio de COL fue -12,7 (-25,2 a -0,2), que no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,05$) (**Tabla 12**) y (**Figura 16**). La correlación entre TG y TO fue $r=0,187$, y entre TG y COL $r=0,027$ (**Tabla 12**).

Para determinar la validez como test diagnóstico de la DMG tanto de TG como de COL se han construido las curvas ROC de ambos parámetros (**Figura 17**) obteniéndose un $AUC = 0,654$ (0,574 - 0,733) para TG y $AUC = 0,425$ (0,339 – 0,511) para COL.

N		2438	
		NORMAL	DMG
N (%)		2395 (98)	43 (2)
TG	Media (DE)	155 (55,2)	185 (65,2)
mg/dl	Mediana (P25 – P75)	147 (117 – 184)	173 (146 – 212)
COL	Media (DE)	234 (41,5)	222 (41,3)
mg/dl	Mediana (P25 – P75)	233 (206 – 260)	226 (186 – 252)
TO	Media (DE)	115,96(24,44)	187,26(26,95)
mg/dl	Mediana (P25 – P75)	115 (97 – 133)	180 (167 – 213)
Edad	Media (DE)	31,4 (5,42)	32,8 (4,6)
años	Mediana (P25 – P75)	32 (28 – 35)	34 (26 – 39)

Tabla 5: Descripción de la población del estudio: Población dividida en dos grupos, euglucémicas (NORMAL), y las diagnosticadas con diabetes gestacional (DMG). Valores promedio y medianas de triglicéridos (TG), colesterol total (COL), test de O'Sullivan (TO) y edad con desviaciones estándar (DE) y percentiles 25 y 75 (P25 – P75).

N	2438	
	TO (r, p)	DMG (p)
TG	0,187 (p<0,001)	<0,001
COL	0,027 (p=0,179)	0,05

Tabla 6: Relación entre triglicéridos y colesterol total y diabetes gestacional (DMG) y test de O'Sullivan (TO): Se ha empleado la prueba t de Student para determinar la significancia estadística de las diferencias de colesterol total (COL), debido a su distribución normal y el test U de Mann-Whitney para los triglicéridos (TG), que no tienen distribución normal. La r de Spearman (r) establece la correlación con el TO.

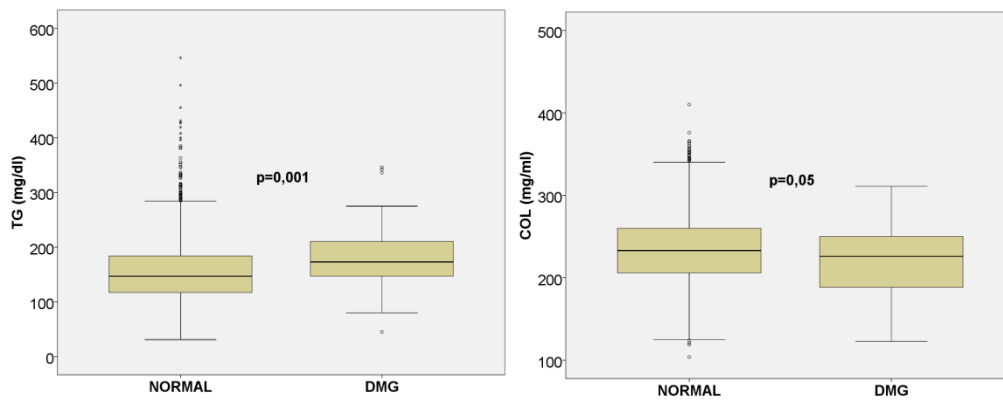


Figura 10: Diagrama de cajas de triglicéridos y colesterol total. Población dividida en normoglucémica (NORMAL) y diabéticas gestacionales (DMG). Se analiza si existen diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de triglicéridos (TG) y colesterol total (COL) en los dos grupos mediante el test no paramétrico U de Mann-Whitney para los TG, obteniéndose que hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$), y la t de Student para COL ($p=0,05$).

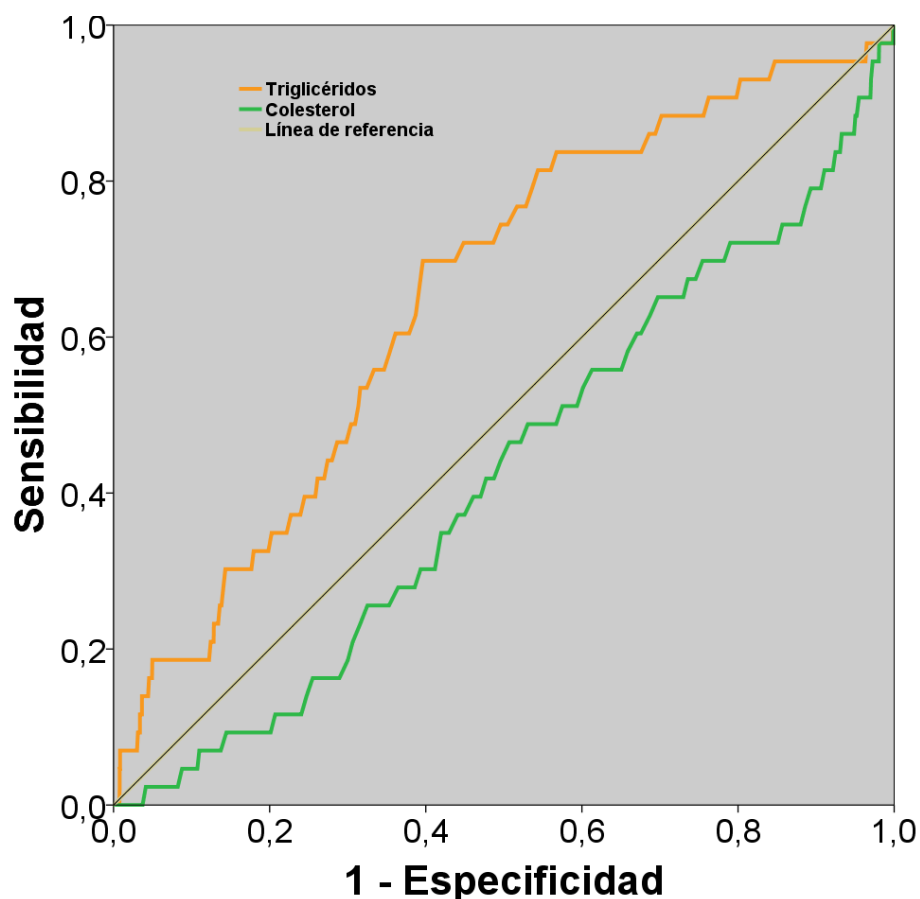


Figura 11: Curva ROC para triglicéridos y colesterol como pruebas diagnósticas de diabetes gestacional. Para una $N=2438$ gestantes, con el perfil lipídico determinado entre las semanas 24ª y 28ª de gestación, y diagnóstico de DMG según el criterio GEDE. Área bajo la curva (AUC 95% IC) para triglicéridos= 0,654 (0,574 - 0,733), y para colesterol= 0,425 (0,339 - 0,511).

1.4. Relación entre perfil tiroideo y diabetes gestacional

Se determinó si la TSH y T4L tenían una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se obtuvo un valor Z de Kolmogorov-Smirnov de 9,052 para TSH y 2,956 para T4L con $p=0,000$ para ambas, por lo que se retuvo la hipótesis alternativa que asumía una distribución anormal (**Figura 18**).

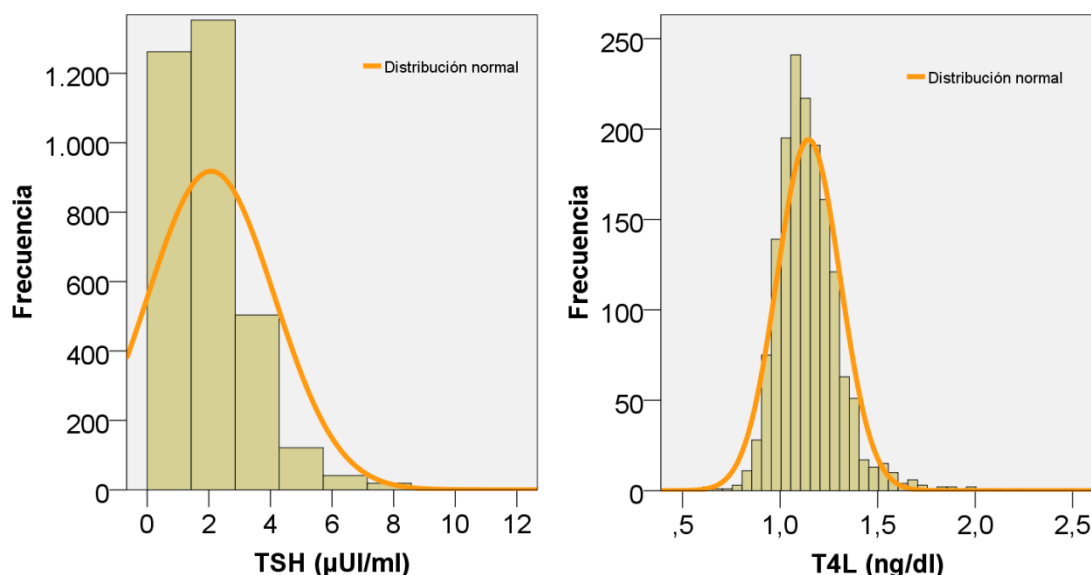


Figura 12: Histogramas de distribución de tirotropina (TSH) y tiroxina libre (T4L).

Para comprobar si la distribución de estas variables es normal se ha utilizado el test de Kolmogorov-Smirnov, pudiéndose rechazar en ambos casos la hipótesis de normalidad con una $p=0,000$.

En este estudio retrospectivo, la población total fue de $N = 3319$ gestantes de entre 8 y 13 SG, con una edad media de 32,1 años. De ellas, $N = 70$ fueron diagnosticadas con DMG y tuvieron una TSH promedio de 2,16(1,52) $\mu\text{UI/ml}$. El resto, normoglucémicas, tuvieron una TSH promedio de 2,07(2,06) $\mu\text{UI/ml}$. A 45 gestantes del grupo de diabéticas se le determinó también la T4L con un valor medio de 1,15(0,11) ng/dl , así como a 1534 gestantes de grupo de normoglucémicas, con un resultado medio de 1,15(0,16) ng/dl . Tras determinar las diferencias promedios para ambos parámetros (TSH y T4L) entre el grupo de diabéticas y normoglucémicas, se halló que estas no eran estadísticamente significativas ($p = 0,367$ y $0,426$, respectivamente) (**Tabla 13** y **Figura 19**).

		Perfil tiroideo			
		NORMAL	DMG	Diferencia 95% IC	p
TSH $\mu\text{UI/ml}$	Media (DE)	2,07 (2,06)	2,16 (1,52)	-0,09	0,37
	Mediana (P25-P75)	1,73(1,09–2,61)	1,97(1,12–2,95)	-0,57 - 0,4	
	N(%)	3249(98)	70(2)		
T4L ng/dl	Media (DE)	1,15 (0,16)	1,15(0,1)	0,0006	0,43
	Mediana (P25-P75)	1,12(1,04-1,23)	1,15(1,06–1,21)	-0,05 - 0,05	
	N (%)	1534(97)	45(3)		

Tabla 7: Descripción de la población del estudio: Población dividida en dos grupos, normoglucémicas (NORMAL), y las diagnosticadas con diabetes gestacional (DMG). Valores promedio y mediana de tirotrópina (TSH), y tiroxina libre (T4L) con desviaciones estándar (DE) y percentiles 25 y 75 (P25-P75). Diferencias no significativas (p) establecidas con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

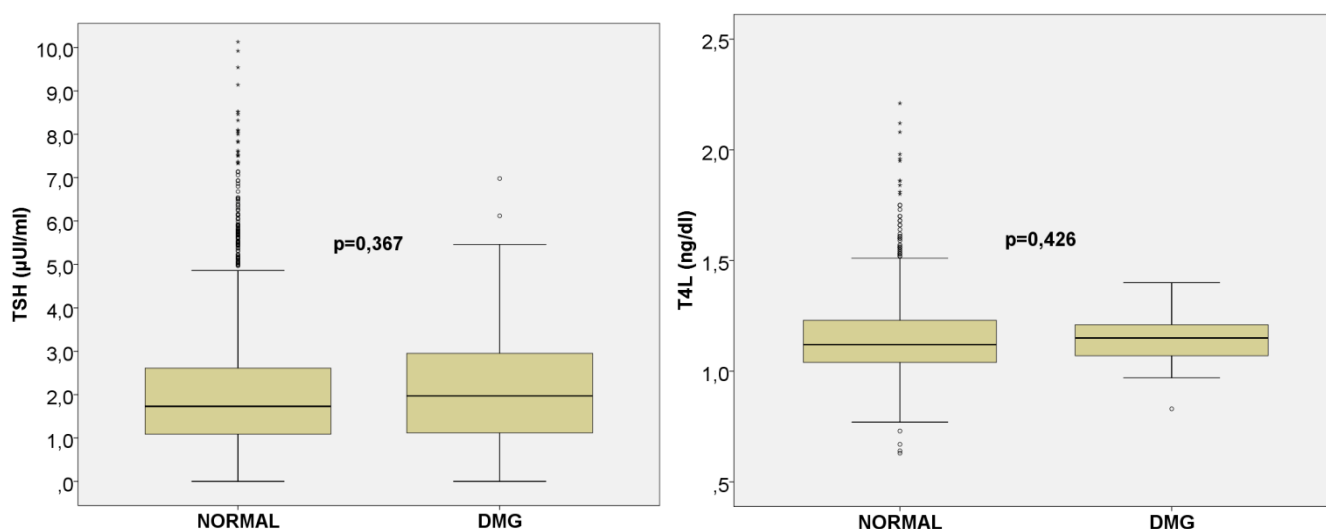


Figura 13: Diagramas de caja de tirotrópina (TSH) y tiroxina libre (T4L). Población dividida en euglucémica (NORMAL) y diabéticas gestacionales (DMG). Se analiza si existen diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de TSH y T4L en los dos grupos mediante el test no paramétrico U de Mann-Whitney, obteniéndose que no hay diferencias estadísticamente significativas ni para TSH ($p=0,367$) ni para T4L ($p=0,426$).

Se realizó el recuento del número de gestantes con disfunción tiroidea en cada grupo (normoglucémica y diabéticas). Se halló un 21,6% (331 gestantes) con hipotiroidismo subclínico en el grupo normoglucémicas, frente a un 20% (9 gestantes) en el grupo de diabéticas, esta diferencia no fue estadísticamente significativo ($p=0,429$). Hubo un 3,2% (49 gestantes) con hipertiroidismo subclínico en el grupo normoglucémicas y 13,3% (6 gestantes) en el grupo con DMG ($p=0,001$). Las hipotiroideas fueron un 3,4% (52 gestantes) entre las normoglucémicas y un 2,2%(1

gestante) entre las diabéticas ($p=1$). Hubo 63 hipertiroides (4,1%) entre las normoglucémicas y ninguna entre las diabéticas ($p=0,257$). También se determinó el número de TSH altas y bajas en cada grupo (**Tabla 14 y Figura 20**).

	NORMAL N (%)	DMG N (%)	p
TSH alta	369 (11,4)	10 (14,3)	0,446
TSH baja	88 (2,7)	6 (8,6)	0,013
Hipo SC	331 (21,6)	9 (20)	0,429
Hiper SC	49 (3,2)	6 (13,3)	0,001
Hipotiroidismo	52 (3,4)	1 (2,2)	1
Hipertiroidismo	63 (4,1)	0	0,257

Tabla 8: Relación entre perfil tiroideo del primer trimestre y diabetes gestacional

(DMG): A partir de una población total de gestantes $N = 3319$ para tirotrópina (TSH) y $N = 1579$ para TSH + tiroxina libre (T4L), se ha dividido en un grupo de diabéticas (DMG) y otro de normoglucémicas (NORMAL) y se ha determinado el número y porcentaje de gestantes en cada grupo que padecen TSH alta o baja, hipo o hipertiroidismo, e hipo o hipertiroidismo subclínicos (SC). Además se ha establecido la significancia estadística (p) de las diferencias entre los grupos.

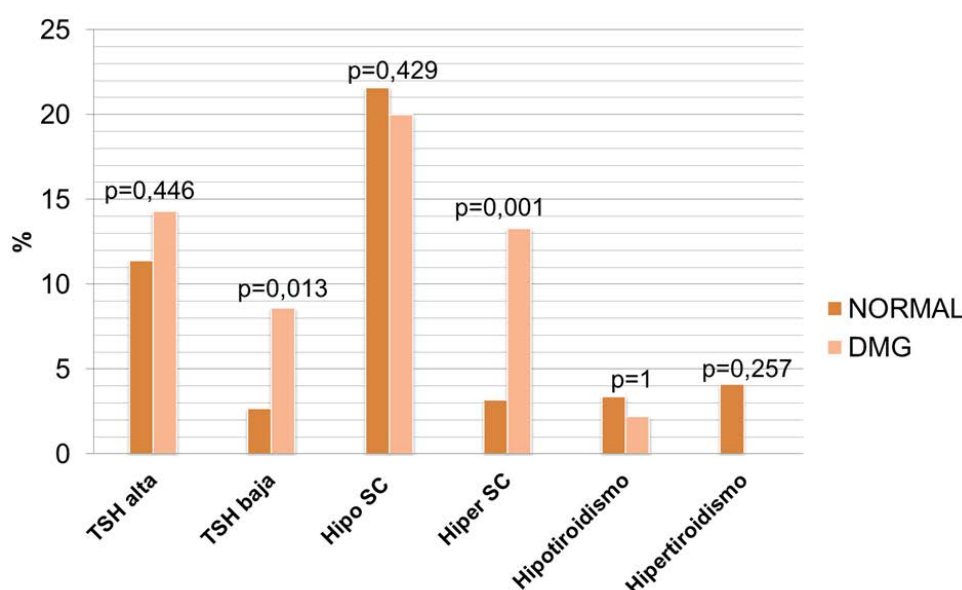


Figura 14: Disfunciones tiroideas en la gestación. A partir de una población total de gestantes $N = 3319$ para tirotrópina (TSH) y $N = 1579$ para TSH + tiroxina libre (T4L), se ha dividido en un grupo de diabéticas (DMG) y otro de normoglucémicas (NORMAL) y se ha representado en diagrama de barras el porcentaje de gestantes en cada grupo que padecen TSH alta o baja, hipo o hipertiroidismo, e hipo o hipertiroidismo subclínicos (SC). Además se ha establecido la significancia estadística (p) de las diferencias entre los grupos.

2. Estudio para determinar un índice de riesgo de DMG

2.1. Población de estudio

En este estudio prospectivo de casos y controles, la población total fue de N = 607 gestantes de entre 24 y 28 SG. El grupo control (normoglucémicas) estuvo compuesto por 580 gestantes, de 31,9 (5,8) años de media y un TO promedio de 115,3 (27,81) mg/dl. El grupo de casos (diabéticas gestacionales) fueron un total de 27 gestantes de 33,2(4,4) años de media y un TO promedio de 185,6 (33,7) mg/dl. Se calculó el valor promedio de GB y la DE en el grupo de normoglucémicas = 72,27 (10,57) mg/dl, y en el de diabéticas: 96,03 (23) mg/dl, la diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,000$). El valor promedio de HbA_{1c} y la DE en el grupo de normoglucémicas = 4,95 (0,32) %HbA_{1c}, y en el de diabéticas: 5,20 (0,38) %HbA_{1c}, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$). El valor promedio de GB y la DE en el grupo de normoglucémicas = 72,27 (10,57) mg/dl, y en el de diabéticas: 96,03 (23) mg/dl, la diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,000$). El valor promedio de TG y COL en el grupo de normoglucémicas fue 149,4 (51,5) mg/dl y 230,5 (41,7) mg/dl, respectivamente, y en el de diabéticas: 185,5 (66,9) mg/dl y 222,8 (32,8) mg/dl, la diferencia fue estadísticamente significativa para TG ($p=0,001$), y no lo fue para COL ($p=0,375$). La TSH 1^{er}T tuvo un valor promedio de 2,2 (1,71) μ UI/ml para normoglucémicas y 1,83 (1,24) μ UI/ml en diabéticas. La TSH y T4L medias del segundo trimestre fueron 2,32 (1,87) μ UI/ml y 0,82 (0,34) ng/dl para normoglucémicas y 2,17 (0,94) μ UI/ml y 0,98 (0,15) ng/dl en el grupo de diabéticas. Ninguno de los parámetros tiroideos tuvo diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 15**).

Parámetros	DMG (N=27) Media (DE) Mediana (P25-P75)	Normal (N=580) Media (DE) Mediana (P25-P75)	Diferencia 95% IC	p
TO (mg/dl)	185,62(33,67) 177(165-197,25)	115,4(27,8) 113(96-135)	70,26 59,2 a 81,3	0,00
GB (mg/dl)	96,03(23,0) 90,5(84,75-100,5)	72,27(10,57) 71(66-77)	23,8 19,2 a 28,3	0,00
HbA _{1c} (%)	5,20(0,38) 5,2(4,9-5,5)	4,95(0,32) 4,95(4,72-5,18)	0,25 0,12 a 0,37	0,00
TG (mg/dl)	185,5(66,91) 190,5(133,25-215,7)	149,4(51,5) 144(115,75-176)	36,1 14,6 a 57,6	0,00
COL (mg/dl)	222,79(32,83) 225,5(204,5-253,75)	230,5(41,7) 230(202-256)	-7,7 -24,6 a 9,3	0,37
TSH 1 ^{er} T (μUI/ml)	1,83(1,24) 1,67(0,77-2,94)	2,20(1,7) 1,86(1,18-2,91)	-0,37 -1,04 a 0,30	0,32
TSH (μUI/ml)	2,17(0,94) 2,09(1,97-2,29)	2,32 (1,37) 2,47(1,6-3,2)	-0,15 -0,98 a 0,68	0,38
T4L (ng/dl)	0,82(0,34) 1,025(0,84-1,1)	0,95(0,15) 0,95(0,85-1,05)	0,15 -0,05 a 0,36	0,45
Edad (años)	33,19(4,38) 34(31-35)	31,89(5,83) 32(29-36)	1,3 -0,93 a 3,5	0,25

Tabla 9: Análisis de asociación de los parámetros de laboratorio considerados con la diabetes gestacional (DMG) en la población del estudio: Test de O'Sullivan (TO), glucemia basal (GB), hemoglobina glicada (HbA_{1c}), triglicéridos (TG), colesterol total (COL), tirotrópina en el primer trimestre (TSH1^{er}T), tirotrópina segundo trimestre (TSH), tiroxina libre segundo trimestre (T4L).

Se categorizó la variable continua TSH1^{er}T en dos variables, TSH 1^{er}T alta para aquellas TSH1^{er}T > 3,59 μUI/ml (por encima del límite superior del rango de referencia en el primer trimestre) y TSH 1^{er}T baja para aquellas < 0,12 μUI/ml (por debajo del límite inferior de rango de referencia), se contabilizó un total de 9 TSH 1^{er}T baja en el grupo de diabéticas y sólo 3 en el de normoglucémicas (p=0,019); y 2 TSH 1^{er}T alta en el grupo de diabéticas, frente a 72 TSH 1^{er}T alta en las normoglucémicas (p=0,206) (Tabla 16).

Parámetros	DMG (N=27)	Normal (N=488)	p
TSH 1 ^{er} T baja	9 (33,3%)	3 (0,6%)	0,019
TSH 1 ^{er} T alta	2 (7,41%)	72 (14,75%)	0,206

Tabla 10: Estudio de la asociación de la tirotrópina en el primer trimestre con la DMG. Se han contabilizado tantas tirotrópinas por encima del rango de referencia (TSH 1^{er}T alta) como las que estaban por debajo del rango de referencia (TSH 1^{er}T baja), en el grupo de normoglucémicas (NORMAL) y diabéticas gestacionales (DMG), y se ha determinado la significancia estadística (p) de las diferencias entre los grupos.

2.2. Construcción de los modelos predictivos de diabetes gestacional

2.2.1. Modelo predictivo de diabetes gestacional I

RESULTADOS SUCEPTIBLES DE PUBLICACIÓN

2.2.2. Modelo predictivo de diabetes gestacional II

Para la construcción del Modelo predictivo II se utilizó una población N = 543 gestantes, de ellas 27 del grupo DMG y 516 del grupo control (normoglucémicas). Incluyó las variables predictoras HbA_{1c} y GB. Los parámetros del modelo se estimaron mediante una regresión logística binaria multivariante que concluyó tras seis iteraciones. El coeficiente (B_{GB}) de la variable GB y la constante (B_0) fueron estadísticamente significativos ($p < 0,05$), sin embargo la el coeficiente B_{HbA1c} tuvo $p = 0,075$. El *odds ratio* que el Modelo II asocia a las dos variables predictoras fue mayor que 1, y no incluye el 1 en sus intervalos de confianza (**Tabla 18**).

N = 543				
Variables	B_n	p	OR	95% IC
Constante	-16,051	0,000	-	-
GB	0,084	0,000	1,088	1,054 - 1,123
HbA _{1c}	1,249	0,075	3,488	0,880 – 13,828

Tabla 11: Modelo logístico predictivo de diabetes gestacional (II). El modelo queda definido por la constante y un coeficiente (B_n) que multiplica a cada variable predictora: GB (glucosa basal) y HbA_{1c} (hemoglobina glicada). Se muestra la significancia estadística (valor p) de estos parámetros, así como el *odds ratio* (OR) asociado a cada variable con su intervalo de confianza.

La ecuación que define el Modelo de predicción de riesgo de DMG II fue:

$$\text{Probabilidad DMG (P2)} = 1 / 1 + e^{(16,051 - 0,084 \text{ GB} - 1,249 \text{ HbA}_{1c})}$$

$$\text{IR}_{\text{DMGII}} = 1000 \times (\text{P2})$$

Ecuación 2: La ecuación que define el Modelo de predicción de riesgo de DMG II

2.2.3. Modelo predictivo de diabetes gestacional III

Para la construcción del Modelo predictivo III se utilizó una población $N = 430$ gestantes, de ellas 27 del grupo DMG y 403 del grupo control (normoglucémicas). Incluyó las variables predictoras HbA_{1c} , GB, TG y la variable categórica TSH 1^{er}T baja. Los parámetros del modelo se estimaron mediante una regresión logística binaria multivariante que concluyó tras siete iteraciones. La constante y los coeficientes B_{GB} y B_{TG} fueron estadísticamente significativos ($p < 0,05$). No lo fueron los coeficientes $B_{TSH \text{ 1}^{\text{er}} \text{T baja}}$ y $B_{HbA_{1c}}$ (valor de p, respectivamente, 0,293 y 0,145). El *odds ratio* que el Modelo III asocia a la GB y TG fue mayor que 1, y no incluye el 1 en sus intervalos de confianza. Sí lo incluye para TSH 1^{er}T baja y HbA_{1c} (**Tabla 19**).

N = 430				
Variables	B_n	p	OR	95% IC
Constante	-20,140	0,000	-	-
GB	0,116	0,000	1,123	1,075 - 1,174
HbA_{1c}	1,154	0,145	3,171	0,672 – 14,971
TG	0,013	0,008	1,013	1,003 – 1,022
TSH 1 ^{er} T baja	1,230	0,293	3,422	0,346 – 33,862

Tabla 12: Modelo logístico predictivo de diabetes gestacional (III). El modelo queda definido por la constante y un coeficiente (B_n) que multiplica a cada variable predictora: GB (glucosa basal), HbA_{1c} (hemoglobina glicada), TG (triglicéridos) y TSH 1^{er}T baja (tirotropinas bajas en el primer trimestre de gestación). Se muestra la significancia estadística (valor p) de estos parámetros, así como el *odds ratio* (OR) asociado a cada variable con su intervalo de confianza.

2.2.4. Modelo predictivo de diabetes gestacional IV

Para la construcción del Modelo predictivo IV se utilizó una población $N = 502$, de ellas 27 del grupo DMG y 475 del grupo control (normoglucémicas). Incluyó las variables predictoras HbA_{1c} , GB y TG. El modelo se ajustó con la variable COL. Los parámetros del modelo se estimaron mediante una regresión logística binaria multivariante que concluyó tras siete iteraciones. La constante y los coeficientes B_{GB} , $B_{HbA_{1c}}$, y B_{TG} fueron estadísticamente significativos ($p < 0,05$). El *odds ratio* que el Modelo IV asocia a la GB, HbA_{1c} y TG fue mayor que 1, y no incluye el 1 en sus intervalos de confianza. El ajuste del Modelo por la variable COL no produjo cambios significativos en los coeficientes B_n ni en los OR (Tabla 20).

N = 502				
Variables	B_n	p	OR	95% IC
Constante	-19,920	0,000	-	-
GB	0,081	0,000	1,084	1,049 - 1,121
HbA_{1c}	1,621	0,032	5,059	1,146 – 22,331
TG	0,009	0,024	1,009	1,001 – 1,016
COL	0,003	0,629	1,003	0,990 – 1,017

Tabla 13: Modelo logístico predictivo de DMG ajustado por colesterol total (IV). El modelo queda definido por la constante y un coeficiente (B_n) que multiplica a cada variable predictor: GB (glucosa basal), HbA_{1c} (hemoglobina glicada) y TG (triglicéridos), así como a la variable de ajuste COL (colesterol total). Se muestra la significancia estadística (valor p) de estos parámetros, así como el *odds ratio* (OR) asociado a cada variable con su intervalo de confianza.

2.2.5. Modelo predictivo de diabetes gestacional V

Para la construcción del Modelo predictivo V se utilizó una población $N = 502$, de ellas 27 del grupo DMG y 475 del grupo control (normoglucémicas). Incluyó las variables predictoras HbA_{1c} , GB y TG. El modelo se ajustó con la variable Edad. Los parámetros del modelo se estimaron mediante una regresión logística binaria multivariante que concluyó tras siete iteraciones. La constante y los coeficientes B_{GB} , $B_{HbA_{1c}}$, y B_{TG} fueron estadísticamente significativos ($p < 0,05$). El *odds ratio* que el Modelo V asocia a la GB, HbA_{1c} y TG fue mayor que 1, y no incluye el 1 en sus intervalos de confianza. El ajuste del Modelo por la variable Edad no produjo cambios significativos en los coeficientes B_n ni en los OR (Tabla 21).

N = 502				
Variables	B _n	p	OR	95% IC
Constante	-19,257	0,000	-	-
GB	0,078	0,000	1,081	1,048 - 1,116
HbA _{1c}	1,601	0,016	4,957	1,108 – 22,187
TG	0,009	0,024	1,009	1,002 – 1,017
Edad	0,011	0,802	1,011	0,927 – 1,104

Tabla 14: Modelo logístico predictivo de DMG ajustado por edad (V). El modelo queda definido por la constante y un coeficiente (B_n) que multiplica a cada variable predictora: GB (glucosa basal), HbA_{1c} (hemoglobina glicada) y TG (triglicéridos), así como a la variable de ajuste Edad. Se muestra la significancia estadística (valor p) de estos parámetros, así como el *odds ratio* (OR) asociado a cada variable con su intervalo de confianza.

2.3. Evaluación de los modelos predictivos

2.3.1. Evaluación y rendimiento diagnóstico de IR_{DMG} I

RESULTADOS SUCEPTIBLES DE PUBLICACIÓN

2.3.2. Evaluación y rendimiento diagnóstico de IR_{DMG} II

El IR_{DMG} II se evaluó desde el punto de vista del nivel de ajuste del modelo predictivo a los datos. Se obtuvo $-2LL = 153,152$. Se calcularon dos coeficientes de determinación: R^2 de Cox Snell = 0,097 y R^2 de Nagelkerke = 0,305. Por último, se utilizó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow, que determinó un valor de $X^2 = 7,469$ con $p = 0,487$ (**Tabla 24**).

Modelo II	
-2LL	153,152
R^2 de Cox y Snell	0,097
R^2 de Nagelkerke	0,305
HosmerLemeshow	$p = 0,487$
AUC	0,915 (0,861-0,970)

Tabla 15: Evaluación modelo predictivo II. Evaluación del nivel de ajuste del modelo predictivo II a los datos. Se muestra el valor de -2 logaritmo de la verosimilitud: -2LL, los coeficientes de determinación R^2 de Cox Snell y R^2 de Nagelkerke y el valor p obtenido tras aplicar la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow. Por último, el valor del área bajo la curva ROC (AUC) del IR_{DMG} II.

Para determinar la validez como test diagnóstico de la DMG de IR_{DMG} II se ha construido la curva ROC, obteniéndose un AUC = 0,915 (0,861-0,970). Se proponen dos puntos de corte con S alta ($\leq 30,75$: S = 96,2%, VPN = 99,7% LR- = 0,057 y ≤ 15 : S = 100%, VPN = 100%, LR- = 0), para identificar gestantes en bajo riesgo de DMG, y que, por lo tanto no tendrían que someterse al TO. Y otros dos puntos de corte con E alta (≥ 107 : E = 94,8%, VPP = 34,12%, LR+ = 10,3 y ≥ 500 : E = 99%, VPP = 44,4%, LR+ = 15,4) para identificar gestantes de alto riesgo, y que deberían realizarse directamente el test confirmatorio (SOG), sin necesidad de TO. Para cada punto de corte se ha determinado S, E, VPP, VPN, LR+ y LR- (**Tabla 23**).

Además, se determinó que usando IR_{DMG} II ≤ 15 como punto de corte bajo no habría ningún falso negativo en la población de estudio y una disminución de 33% en el número de TO realizados (180 gestantes en total). Con el punto de corte IR_{DMG} II $\leq 30,75$ habría 1 falso negativo, y una reducción del 64% en el número de TO (348 gestantes que no requerirían el TO) (**Tabla 23**).

En cuanto a los puntos de corte altos, con IR_{DMG} II ≥ 107 , 41 gestantes (7,5%) se realizarían directamente la SOG confirmatoria, sin TO previo, aunque de ellas hay 14 que tienen TO negativo. Y con el punto de corte IR_{DMG} II ≥ 500 , 9 gestantes (1,7%)

se realizarían el test confirmatorio sin TO previo, con 4 de ellas teniendo un TO negativo (**Tabla 23**).

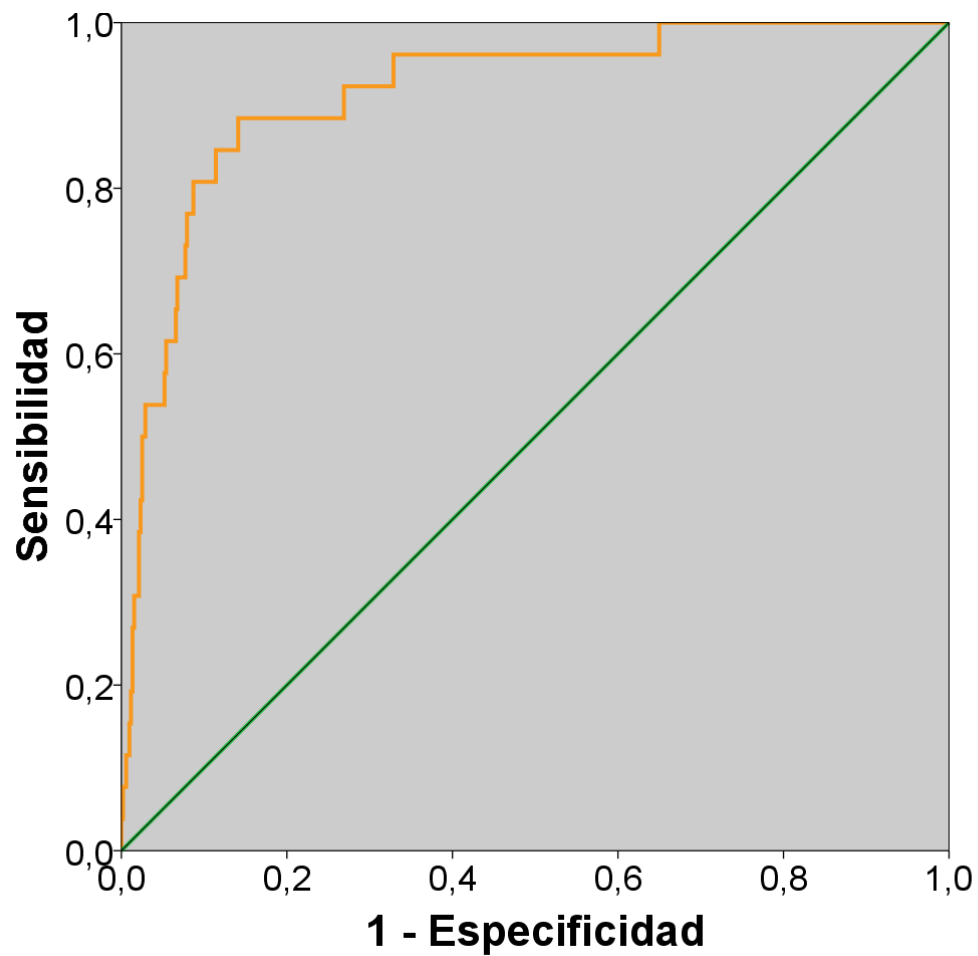


Figura 15: Curva ROC para el modelo de predicción de riesgo de DMG II. Para una N= 543 gestantes, y GB y HbA_{1c} determinados entre las semanas 24 y 28 de gestación, y diagnóstico de DMG según el criterio GEDE. Área bajo la curva (AUC 95% IC) = 0,915 (0,861-0,970).

IR _{DMGII}				
Utilidad	Bajo riesgo		Alto riesgo	
AUC (IC 95%)	0,915 (0,861-0,970)			
Cut-off	≤30,75	≤15	≥107	≥500
S (IC 95%) (%)	96,2(81,1-99,3)	100(87,1-100)	53,8(35,5-71,2)	15,4(6,2-33,5)
E (IC 95%) (%)	67,1(63-71)	35(30,8-39)	94,8(92,5-96,4)	99(97,8-99,6)
VPP (IC 95%) (%)	12,8(8,8-18,2)	7,16(4,9-10,3)	34,15(21,6-49,5)	44,4(18,9-73,3)
VPN (IC 95%) (%)	99,7(98,4-99,9)	100(97,9-100)	97,61(95,9-98,6)	95,9(3,8-97,3)
LR+ (IC 95%)	2,92(2,53-3,38)	1,53(1,44-1,63)	10,3(6,18-17,19)	15,4(4,54-55,8)
LR- (IC 95%)	0,057(0,008-0,39)	0	0,49(0,32-0,74)	0,86(0,76-1,0)
NO TO, N(%)	348 (64,01)	180 (33,15)	41(7,55)	9(1,66)
	Falsos Negativos		TO negativos	
N	1	0	14	4

Tabla 16: Rendimiento diagnóstico IR_{DMGII}. Cuatro puntos de corte diferentes (Cut-off).

Para cada punto de corte se especifican los parámetros de validez diagnóstica: S = Sensibilidad; E = Especificidad; VPP = Valor predictivo positivo; VPN = Valor predictivo negativo; LR+ = Razón de verosimilitud postiva; LR- = Razón de verosimilitud negativa. Para cada cut-off se calcula el número y porcentaje de mujeres que no tendrían que someterse al test de O'Sullivan (NO TO), así como el número de gestantes diagnosticadas de DMG que serían consideradas de bajo riesgo (falsos negativos) y gestantes con test de O'Sullivan negativos que serían consideradas de alto riesgo (TO negativos).

3. Revisión sistemática de la literatura

De la búsqueda de la literatura se obtuvieron 256 registros. Tras la lectura de títulos y *abstracts* se eligieron 29 artículos para ser leídos a texto completo, de los que, finalmente, han sido analizados 9. El proceso de selección documental queda esquematizado en el diagrama de la **Figura 23**.

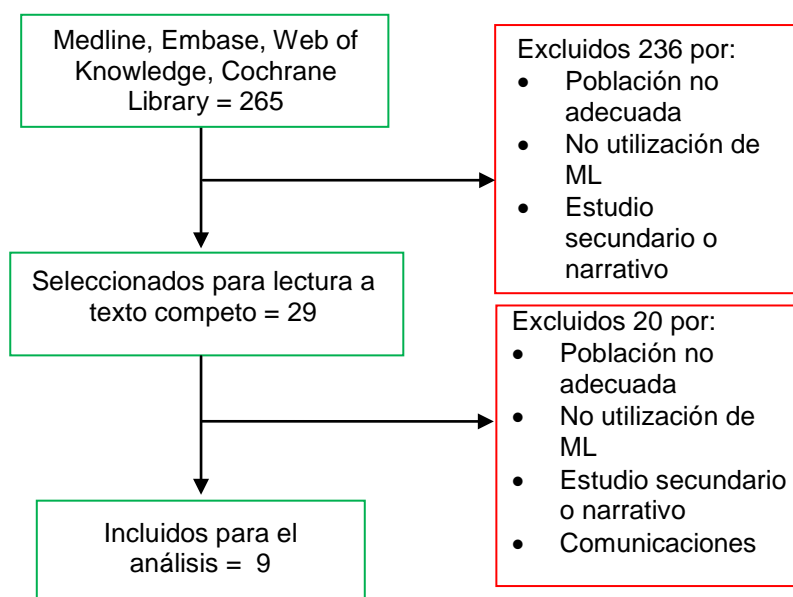


Figura 16: Diagrama de flujo de la gestión documental.

Los estudios seleccionados se pueden dividir en dos grandes grupos, según el objetivo que se plantean. Por un lado están los modelos que plantean la identificación temprana de gestantes en alto riesgo de padecer DMG mediante ML basados en diferentes parámetros, tanto los datos clínicos recomendados por las guías, como diversos biomarcadores.

Harrison *et al.*¹⁰⁰ proponen identificar gestantes de alto riesgo, siguiendo una estrategia en dos pasos. El primero emplea la herramienta Monash¹⁰¹, previamente desarrollada y validada, que consiste en una puntuación de riesgo basada en parámetros clínicos. El segundo es un ML construido con parámetros de laboratorio, concretamente GB y perfil lipídico. Theriault *et al.*¹⁰² construyen su modelo añadiendo a parámetros clínicos tres marcadores, HbA_{1c}, SHBG y el consumo previo de bebidas azucaradas. Gabbay-Benziv *et al.*¹⁰³, basan su modelo en datos clínicos, incluyendo tensión arterial, al igual que Van Leeuwen *et al.*

¹⁰⁵. Syngelakiet *al.*¹¹⁰ trabajan con una población de más de 75.000 gestantes y añaden como factor de riesgo novedoso el método de concepción. Nandaet *al.*¹⁰⁴ añaden a las características clínicas la determinación de adiponectina y SHBG (**Tabla 24**).

Alto riesgo de DMG durante el primer trimestre			
Estudio	Diseño	Algoritmo	Criterio diagnóstico
Theriaultet <i>al.</i>	Prospectivo casos y controles N = 792	ML (HbA _{1c} , SHBG, IMC, AP DMG, AF DM, consumo de refrescos antes del embarazo) Biomarcadores entre 14-17 sem	TO + SOG 75g
Harrison <i>et al.</i>	Prospectivo casos y controles N = 224	Herramienta Monash + ML(GB 1 ^{er} T, perfil lipídico 1erT) o ML(GB ajustada por: edad, IMC, etnia, AF DM tipo 2 y AP de DMG)	IADPSG y ADIPS
Gabbay-Benzivet <i>al.</i>	Retrospectivo de cohorte N = 924	ML(Edad, etnia, IMC, DMG previa, tensión arterial sistólica)	ACOG
Syngelakiet <i>al.</i>	Prospectivo casos y controles N = 75.161	ML(AP DMG, AF DM 1 ^{er} y 2 ^o grado, edad, peso, altura, etnia, método de concepción, peso al nacer embarazos previos)	NICE
Nandaet <i>al.</i>	Prospectivo de casos y controles N = 11.464	ML(edad, IMC, etnia(sur o sudeste asiático), AP DMG, macrosomía previa, SHBG, adiponectina)	TO + SOG
vanLeeuwenet <i>al.</i>	Retrospectivo de cohorte N = 995	ML(etnia no caucásica, AF DM, múltipara, IMC, AP DMG)	OMS 1999

Tabla 17:Revisión sistemática de la literatura de estudios que emplean modelos logísticos para identificar gestantes en riesgo de DMG durante el primer trimestre de gestación.

ML: modelo logístico; DMG: diabetes mellitus gestacional; AP: antecedente personal; AF: antecedentes familiares; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; GB: glucemia basal; 1^{er}T: primer trimestre de gestación; TO: test de O'Sullivan; SOG: sobrecarga oral de glucosa; AUC: área bajo la curva ROC.

El segundo grupo de trabajos que abordan el diagnóstico de la DMG empleando un ML lo constituyen aquellos que buscan identificar gestantes en las que descartar la DMG y que no deban ser sometidas a posteriores pruebas de TO o SOG.

Este es el caso de Phaloprakarnet *al.*¹⁰⁶, que utilizando como referencia los criterios de CC, construyen un modelo basado en criterios clínicos, proponiendo no someter a TO a las gestantes con score bajo.

El trabajo de Gill *et al.*¹⁰⁷ también busca reducir el número de cribados y test confirmatorios con un modelo predictivo basado en datos clínicos y glicosuria, aunque emplea una estrategia diagnóstica poco clara en la que no se establece un momento específico de la gestación para realizar el cribado, y ellos mismos concluyen que esta propuesta no aporta una reducción significativa del número SOG ni mejoras importantes en el diagnóstico. Por su parte, Göblet *et al.*¹⁰⁸ establecen una estrategia en dos pasos en la que realizan una primera estratificación basada en la GB del segundo trimestre, analizando las gestantes de bajo riesgo con su ML de datos clínicos y la propia GB, para descartar la DMG en aquellas gestantes con un índice de riesgo bajo. Obtienen un buen rendimiento y proponen ulteriores validaciones de su algoritmo para poder aplicarlo en diferentes poblaciones.

En la **Tabla 24** y **Tabla 25** se recogen todos los estudios con las características ya comentadas y detalles de su diseño. Existe una característica común a todos ellos, que es la utilización de datos y antecedentes clínicos. Algunos incluyen además biomarcadores, siendo el más utilizado la GB. La HbA_{1c} y el perfil lipídico son usados en sendos modelos.

Bajo riesgo de DMG			
Estudio	Diseño	Algoritmo	Criterio diagnóstico
Gill <i>et al.</i>	Retrospectivo casos y controles N = 1997	ML (Edad, peso > 80 kg, AF DM, AP DMG, glicosuria, macrosomía previa)	TO + SOG 75g
Göblet <i>et al.</i>	Retrospectivo casos y controles N = 1336	GB (24-28 sem) ≥ 5,1 mmol/L: DMG, GB < 5,1 mmol/L : ML (AP DMG, glicosuria, edad, AF DM, etnia alto riesgo, AP dislipidemia, GB) Si ≥ 0,2, SOG 75 g, si < 0,2, nada,	IADPSG
Phaloprakar <i>et al.</i>	Retrospectivo casos y controles N = 1876	ML (Edad, IMC, AF DM, macrosomía previa, AP de 2 o más abortos)	CC

Tabla 18: Revisión sistemática de la literatura de estudios que emplean modelos logísticos para identificar gestantes en bajo riesgo de DMG que no requieren test de cribado ni confirmatorio. ML: modelo logístico; DMG: diabetes mellitus gestacional; AP: antecedente personal; AF: antecedentes familiares; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; GB: glucemia basal; TO: test de O'Sullivan; SOG: sobrecarga oral de glucosa; CC: Carpenter y Coustan.

Los resultados de la evaluación del rendimiento diagnóstico del primer grupo de estudios, el centrado en predecir el riesgo de DMG en el primer trimestre, está recogido en la **Tabla 26** según se ha podido extraer de lo hallado en las publicaciones.

Todos ellos presentan resultados de AUC a partir de 0,8, salvo van Leeuwen *et al.*¹⁰⁵ que tiene AUC = 0,77, cuya utilidad es la de cribado temprano, con S= 75%; la misma que Gabbay-Benziv *et al.*¹⁰³, con S= 85%. El resto de estudios se centran en su utilización como detección de alto riesgo, primando por tanto una mayor E (92,4% para Harrison *et al.*¹⁰⁰) o VPP (20,6% para Theriault *et al.*¹⁰²).

Riesgo de DMG en el 1 ^{er} T					
Estudio	Utilidad	AUC (95% IC)	S (%) (95%IC)	E(%) (95%IC)	VPP (%)
Theriault	Riesgo DMG	0,8(0,76–0,84)	50	-	20,6
	Riesgo insulino-terapia	0,9(0,86–0,93)	69	-	19,1
Harrison	Riesgo de DMG	0,83(0,77-0,9)	50	92,4	-
Gabbay-Benziv	Riesgo de DMG	0,82(0,77-0,87)	85(74,6–93,2)	62(57,4-64)	-
Syngelaki	Riesgo de DMG	0,82(0,82-0,83)	-	-	-
Van Leeuwen	Cribado temprano	0,77(0,69-0,85)	75(55,4-88)	57,8(57,3-58,1)	-

Tabla 19: Rendimientos diagnósticos de los estudios incluidos en la RS. Se incluyen cinco estudios que proponen modelos de predicción de riesgo de DMG en el primer trimestre. Se especifican los parámetros de validez diagnóstica: AUC = Área bajo la curva ROC; S = Sensibilidad; E = Especificidad; VPP = Valor predictivo positivo.

El segundo grupo de estudios que plantean el modelo como cribado en el segundo trimestre, en lugar del TO, presentan resultados que van de AUC = 0,71, con un 29% de reducción de TO para Gill *et al.*¹⁰⁷, aAUC = 0,74, S = 98,3% y 16,6 % de reducción de TO para Göble *et al.*¹⁰⁸ hasta AUC = 0,74 con S = 97,5% y 41,3% de reducción de TO para Phaloprakarnet *et al.*¹⁰⁶ (Tabla 27).

Riesgo de DMG en el 2 ^{do} T					
Estudio	AUC 95% IC	S (IC 95%) (%)	E (IC 95%) (%)	Sin TO (%)	FN (%)
Phaloprakarn	0,75(0,73-0,78)	97,5	21,6	41,3	0,16
Gill	0,71(0,67-0,75)	-	-	29	18
Göble	0,74(0,65-0,83)	98,3(91-99,7)	16,6(12,1-22,4)	16,6	1,7

Tabla 20: Rendimientos diagnósticos de los estudios incluidos en la RS. Se incluyen tres estudios que proponen modelos de predicción de riesgo de DMG en el segundo trimestre. Se especifican los parámetros de validez diagnóstica: AUC = Área bajo la curva ROC; S = Sensibilidad; E = Especificidad; Sin TO: porcentaje de mujeres que no tendrían que someterse al test de O'Sullivan; FN = tasa de falsos negativos.

Discusión

1. Antecedentes

La DMG supone un problema de alcance global. Su relación con la obesidad, DM y edad gestacional¹ hace que su incidencia crezca en paralelo con estos problemas. Sin embargo, la DMG no es tanto un problema en sí misma, como en las complicaciones que lleva asociada⁶. Evitar estas complicaciones, entre las que se encuentran macrosomía, cesárea, parto prematuro, daño al nacer, etc. es el principal objetivo de todos los programas de diagnóstico y control de la DMG.

La cuestión, aún hoy en día, es qué estrategia diagnóstica emplear, cual es la mejor tanto desde el punto de vista del rendimiento diagnóstico, como del coste-beneficio y, muy importante, y en pocas ocasiones tenido en cuenta, desde el punto de vista del impacto que las técnicas empleadas causan en las propias gestantes.

A pesar de que las principales sociedades y organismos internacionales llevan décadas proponiendo diferentes estrategias diagnósticas e intentando establecer un criterio universal para el abordaje diagnóstico de la DMG, aún no se ha alcanzado el consenso. Según la última revisión publicada por Cochrane Library al respecto de este tema ⁴⁵no hay evidencia suficiente que justifique el empleo de un criterio por encima de otro. Para EBCOG ⁷ tampoco existe evidencia suficiente, y recomiendan aplicar las estrategias diagnósticas en función de las características concretas de la población a tratar.

Por lo tanto, aunque la DMG es un problema de alcance global, su abordaje debe hacerse desde una perspectiva local.

Por otro lado, todas las estrategias diagnósticas recomendadas por las organizaciones internacionales se basan en el empleo de la SOG. Sin embargo, este test posee ciertas limitaciones, sobre todo cuando es empleado como TO, en la prueba de cribado en estrategias en dos pasos, como es el caso en nuestro entorno⁵¹. El TO posee una reproducibilidad baja⁶⁴ y una sensibilidad limitada⁴⁷. A esto sumamos el inconveniente que para las gestantes implica someterse a una prueba que les obliga a permanecer una hora en la consulta y que les provoca malestar y vómitos⁴⁵.

El objetivo preliminar de este trabajo es el estudio de varios biomarcadores rutinarios en el laboratorio clínico que están relacionados con la DMG: GB, HbA_{1c}, COL, TG, TSH y T4L, para incorporarlos en la estrategia diagnóstica de la DMG.

Debido a que el rendimiento diagnóstico de estos marcadores por sí solos no es suficiente, se plantea el objetivo principal de este trabajo, que es la determinación

de un índice de riesgo de DMG con la ayuda de un ML basado en alguno de los parámetros mencionados.

Este abordaje del diagnóstico ha sido realizado anteriormente, existiendo evidencia publicada sobre ML aplicados, sobre todo, a la determinación del riesgo de DMG durante el primer trimestre de gestación^{100,101,102,103,104, 105}, en su mayor parte basados en parámetros clínicos, pero no en biomarcadores de laboratorio. También existen modelos que buscan un índice de riesgo del segundo trimestre que pueda sustituir al cribado basado en sobrecarga oral^{106,107,108}, pero de nuevo son los parámetros clínicos los más utilizados en la construcción de los modelos.

Este trabajo, en consecuencia, presenta la fortaleza añadida de, a la reducción en el número de TO realizados que implicaría la implementación del IR_{DMG}, el estar basado exclusivamente en parámetros de laboratorio rutinarios, que no tienen impacto en la gestante, ni apenas coste añadido.

2. Análisis de resultados

2.1. Estudios preliminares

2.1.1. Hemoglobina glicada como test de cribado de diabetes gestacional

DISCUSIÓN SUCEPTIBLE DE PUBLICACIÓN

2.1.2. Glucemia basal como test de cribado de diabetes gestacional

DISCUSIÓN PUBLICADA EN:

JoseMaria Maesa, Patricia Fernandez-Riejos, VictorSanchez-Margalet, ConcepcionGonzalez-Rodriguez. Fasting Glycemia as Screening Tool to Rule-Out Gestational Diabetes in Low-Risk Population.Clin. Lab. 2018;64:461-465. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2017.170920.

2.1.3. Estudio de la relación entre perfil lipídico y diabetes gestacional

En este estudio retrospectivo se han incluido 2438 gestantes, de ellas 43, un 2%, fueron diabéticas gestacionales. El nivel promedio de TG determinado entre las SG 24 y 28 fue de 155(55,2) mg/dl en el grupo de no diabéticas, y 185(65,2) mg/dl en el grupo de diabéticas (**Tabla 9**), lo que supone una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,000$) (**Tabla 10**). El nivel promedio de COL en el grupo de no diabéticas fue 234(41,5) mg/dl, y en el grupo de diabéticas 222(41,5) mg/dl (**Tabla 9**). La diferencias en el caso del colesterol están en el límite de la significación estadística ($p = 0,05$) (**Tabla 10**).

Estos hallazgos son consecuentes con los publicados en numerosos trabajos, recogidos y analizados en un metanálisis por Ryckman *et al.*⁶⁶. Es esperable un aumento de nivel de TG durante la gestación, en los primeros meses debido al estado anabolizante que promueven las hormonas de la gestación, y a partir de las 24^a-28^a SG, la mayor actividad de la lipoproteína lipasa⁹². Pero además, en este último trimestre, debido a que la resistencia a la insulina es mayor en mujeres diabéticas gestacionales, la actividad lipolítica será aún mayor. De ahí las diferencias estadísticamente significativas halladas entre los TG entre el grupo de diabéticas y no diabéticas, tanto en nuestro estudio, como en el trabajo de Ryckman *et al.*⁶⁶

Las diferencias halladas en el COL son menos claras. La literatura recoge diferencias significativas en el HDL⁶⁶, que tiene niveles menores en los últimos meses de embarazo en diabéticas gestacionales. Esto puede explicar las diferencias que hemos hallado en nuestro estudio, pues el nivel promedio de COL es menor en el grupo de diabéticas, tal vez ocasionado por el menor nivel de HDL. En este sentido, el carácter retrospectivo de este estudio supone una importante limitación, pues no se han podido obtener suficientes datos de HDL y LDL en gestantes de entre 24 y 28 SG como para poder incorporar estos parámetros al análisis.

Parece ser que existe un riesgo aumentado de padecer DMG en aquellas gestantes cuyo perfil lipídico está alterada, como se deduce del trabajo de Ryckman *et al.* y otros^{115,116}. Sin embargo, el resultado que se extrae de la evaluación que hemos realizado de la capacidad diagnóstica de TG y COL entre las SG 24 y 28 es bastante pobre. El valor del AUC para TG: 0,654 (0,574 - 0,733) (**Figura 17**), no está demasiado lejos de la que hemos obtenido para la GB o HbA_{1c}. Merece la pena estudiar la posibilidad de su utilización como herramienta diagnóstica, en combinación con otros parámetros. Sin embargo, el COL, con un AUC = 0,425 (0,339 – 0,511) (**Figura 17**), no serviría para discernir entre diabéticas y no diabéticas.

2.1.4. Estudio de la relación entre perfil tiroideo y diabetes gestacional

Aunque no hay evidencias publicadas sobre la vinculación fisiológica de la DMG y la disfunción tiroidea en el embarazo, sus elevadas prevalencias y respectivos trasfondos endocrinos puede inducir a pensar en la existencia de concomitancias entre las dos patologías.

De hecho, existen estudios publicados que, en cohortes mucho más amplias que la nuestra, hallan un riesgo aumentado de padecer DMG en gestantes con hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico en el primer trimestre⁶⁷⁹⁷. Sin embargo, en nuestro estudio, no hemos hallado tales resultados.

En este estudio retrospectivo se han incluido 3319 gestantes, de ellas 70, un 2%, fueron diabéticas gestacionales. El nivel promedio de TSH determinado entre las SG 9 y 13 fue de 2,07 (2,06) $\mu\text{UI/ml}$ en el grupo de no diabéticas, y 2,16 (1,52) $\mu\text{UI/ml}$ en el grupo de diabéticas, lo que supone que no hay diferencias estadísticamente significativa ($p = 0,367$) (**Tabla 11**). Dentro de este grupo de gestantes, a un total de 1534 no diabéticas se les determinó también T4L, con un valor promedio de 1,15 (0,16) ng/dl, al igual que a 45 diabéticas, con un valor promedio de T4L de 1,15 (0,11) ng/dl. Tampoco hubo diferencias significativas en el T4L (**Tabla 11**).

Tampoco hallamos diferencias significativas al contabilizar las gestantes con cada una de las disfunciones tiroideas en ambos grupos (normoglucémicas y diabéticas), con excepción del hipertiroidismo subclínico (**Tabla 12, Figura 20**). En este caso encontramos, proporcionalmente, más mujeres hipertiroides subclínicas en el grupo de diabéticas (6, un 13,3%), que en el grupo de no diabéticas (49, un 3,2%), lo que supone una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$). Durante los primeros meses de embarazo se produce un hipertiroidismo gestacional transitorio¹¹⁷ que está vinculado al aumento en los niveles de hCG, que actúa como agonista de TSH, pero no se ha descrito ninguna vinculación de este fenómeno con DMG. Este hallazgo creemos que puede estar más en relación con una población insuficiente, sobre todo en el grupo de diabéticas gestacionales, que con ningún tipo de relación fisiopatológica. No obstante, se tendrá en cuenta este resultado en el estudio final.

2.2. Estudio final: determinación de un índice de riesgo de diabetes gestacional

DISCUSIÓN SUCEPTIBLE DE PUBLICACIÓN

Conclusiones

- I. La glucemia basal determinada entre las 24^a y 28^a semanas de gestación demostró ser un marcador de diabetes gestacional útil en la identificación de gestantes de bajo riesgo.
- II. La hemoglobina glicada determinada entre las 24^a y 28^a semanas de gestación demostró ser un marcador de diabetes gestacional útil en la identificación de gestantes de bajo riesgo.
- III. El nivel de triglicéridos determinado en sangre entre las 24^a y 28^a semanas de gestación demostró ser un marcador independiente de diabetes gestacional. El colesterol total no ha mostrado una relación clara con la diabetes gestacional.
- IV. El perfil tiroideo (tirotropina y tiroxina libre) determinado en gestantes tanto durante el primer trimestre, como al principio del tercero, no guardó relación con el desarrollo de diabetes gestacional.
- V. La combinación, mediante un modelo logístico multivariante, de los marcadores de diabetes gestacional glucemia basal, hemoglobina glicada y triglicéridos, determinados entre las 24^a y 28^a semanas de gestación probaron tener un mejor rendimiento que los parámetros en solitario, pudiendo utilizarse como cribado previo al test de O'Sullivan y pudiendo reducir el número de test de O'Sullivan en un 25%, con una sensibilidad del 100%.

Referencias

1. Reece EA, Leguizaman G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet*. 2009;373(9677):1789–97.
2. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21 Suppl 2:B161-7.
3. Lain KY, Catalano PM. Metabolic Changes in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(4):938–48.
4. Catalano PM. Trying to Understand Gestational Diabetes. *Diabet Med*. 2014;31(1):273–81.
5. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(11):639–49.
6. Chen D, Ph D, Ramirez LM, Investigators A-. *New England Journal*. 2010;2487–98.
7. Benhalima, Katrien, Peter Damm, Andre Van Assche, Chanta Mathieu, Roland Devlieger, Tahir Mahmood FD. Screening for gestational diabetes in Europe where do we stand and how to mve forward. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;201:192–6.
8. Kennelly MA, Mcauliffe FM. Prediction and prevention of Gestational Diabetes: An update of recent literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;202:92–8.
9. Aguiree F, Brown A, Cho NH, Dahlquist G, Dodd S, Dunning T, Hirst M, Hwang C, Magliano D, Patterson C, Scott C, Shaw J, Soltesz G, Usher-Smith J WD. *IDF Diabetes Atlas: sixth edition*. Basel, Switzerland: International Diabetes Federation. 2013.
10. Sacks DA, Coustan DR, Hadden DR, Hod M, Maresh M, Oats JJN, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study. *Diabetes Care*. 2012;35(3):526–8.

11. Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, et al. Gestational diabetes mellitus in Europe: Prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. *Diabet Med*. 2012;29(7):844–54.
12. Grupo Español Diabetes y Embarazo. Asistencia a la gestante con diabetes. Guía de práctica clínica actualizada en 2014. *Diabetologia*. 2015;31(2):45–59.
13. Plan Integral de Diabetes en Andalucía. Análisis de situación. 2013.
14. Duran A, Saenz S, Torrejon MJ, Bordiu E, Del Valle L, Galindo M, et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: The St. Carlos gestationaldiabetes study. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2442–50.
15. Pennington G. Textbook of Endocrinology. Vol. 35, Journal of clinical pathology. 1982. 246 p.
16. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. Gestational diabetes mellitus: Definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(2):R43–51.
17. Yoshino J, Almeda-Valdes P, Patterson BW, Okunade AL, Imai SI, Mittendorfer B, et al. Diurnal variation in insulin sensitivity of glucose metabolism is associated with diurnal variations in whole-body and cellular fatty acid metabolism in metabolically normal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):E1666–70.
18. Zavalza-Gómez AB, Anaya-Prado R, Rincón-Sánchez AR, Mora-Martínez JM. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(1):8–15.
19. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*. 2002;51:2207–13.
20. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y SM. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676–82.

21. Buchanan T a, Xiang AH. Science in medicine Gestational diabetes mellitus. Diabetes. 2005;115(3):485–91.
22. A.H. X, R.K. P, E. T, S.L. K, W.P. L, T.A. B. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. Diabetes. 1999;48(4):848–54.
23. Xiang AH, Takayanagi M, Black MH, Trigo E, Lawrence JM, Watanabe RM, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and beta cell function between women with and without a history of gestational diabetes mellitus. Diabetologia. 2013;56(12):2753–60.
24. Kirwan JP, Varastehpour A, Jing M, Presley L, Shao J, Friedman JE, et al. Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin signaling. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(9):4678–84.
25. Friedman JE, Kirwan JP, Jing M, Presley L, Catalano PM. Increased Skeletal Muscle Tumor Necrosis Factor- α and Impaired Insulin Signaling Persist in Obese Women With Gestational Diabetes Mellitus 1 Year Postpartum. Insulin. 2008;57(March).
26. Hauguel-de Mouzon S, Guerre-Millo M. The Placenta Cytokine Network and Inflammatory Signals. Placenta. 2006;27(8):794–8.
27. Basu S, Leahy P, Challier JC, Minium J, Catalano P, Hauguel-De Mouzon S. Molecular phenotype of monocytes at the maternalfetal interface. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(3):265.e1-265.e8.
28. Atègbo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(10):4137–43.
29. Honnorat D, Disse E, Millot L, Mathiotte E, Claret M, Charrie A, et al. Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? Diabetes Metab. 2015;41(5):393–400.
30. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2009;373(9677):1773–9.

31. Petersen JS, Dyrberg T, Damm P, Kühl C, Mølsted-Pedersen L, Buschard K. GAD65 autoantibodies in women with gestational or insulin dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy. *Diabetologia*. 1996;39(11):1329–33.
32. Benhalima K, Devlieger R, Van Assche A. Screening and management of gestational diabetes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(3):339–49.
33. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 13:278–85.
34. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(January):S11–24.
35. Group NDD. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes*. 1995;28(12):1039–57.
36. Carpenter, Marshall; Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Dec 1;144(7):768–73.
37. Sacks DA, Abu-Fadil S, Greenspoon JS, Fotheringham N. Do the current standards for glucose tolerance testing in pregnancy represent a valid conversion of O'Sullivan's original criteria? *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Sep 22;161(3):638–41.
38. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1(suppl 1):S5-20.
39. Cheng YW, Block-Kurbisch I, Caughey AB. Carpenter-Coustan criteria compared with the national diabetes data group thresholds for gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2009;114(2 Pt 1):326–32.
40. ACOG. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):406–16.
41. Ricart AW, Group S, Gdm C. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia*. 2005;1135–41.
42. Luis Cabero Roura NLGG. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Diabetes y Embarazo. 2013;129–30.

43. O'Sullivan JB, Mahan, Clare M; Charles, David; Dandrow R V. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1973 Aug 1;116(7):895–900.
44. Virjee S, Robinson S, Johnston DG. Screening for diabetes in pregnancy. Vol. 94, *J R Soc Med.* 2001. p. 502–9.
45. Farrar D, Duley L, Medley N, Lawlor Debbie A. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(1).
46. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. 2015;(February):2–65.
47. Services USP, Force T, Donovan L, Hartling L, Muise M, Guthrie A, et al. Annals of Internal Medicine Review Screening Tests for Gestational Diabetes: A Systematic Review for the. 2013;159(2).
48. Sheffield J. Maternal diabetes mellitus and infant malformations: Reply. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5):815–6.
49. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JFF. Toward universal criteria for gestational diabetes: The 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(2 PART 1):607–14.
50. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. *World Heal Organ.* 2013;1–63.
51. Aceituno Velasco L (coord), Aguado Maldonado J, Arribas Mir L, Caño Aguilar A, Corona Páez I, Martín López J, et al. Proceso Asistencial Integrado Embarazo, Parto y Puerperio. Junta Andalucía Conserjería Igualdad, Salud u Políticas Soc. 2014;3:1–73.
52. Gallo Vallejo J. Proceso Asistencial Integrado Embarazo, Parto y Puerperio 2014 SAS. Críticas de un obstetra. *Med Fam Andalucia.* 2015;16(2):144–53.
53. Maple-Brown L, Ye C, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, et al. Maternal pregravid weight is the primary determinant of serum leptin and its metabolic associations in pregnancy, irrespective of gestational glucose tolerance status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):4148–55.

54. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A Prospective Study of Pregravid Determinants of Gestational Diabetes Mellitus. *JAMA J Am Med Assoc.* 1997 Oct 1;278(13):1078.
55. Yuen L, Wong VW. Gestational diabetes mellitus: Challenges for different ethnic groups. *World J Diabetes.* 2015;6(8):1024–32.
56. Islam MM, Bakheit CS. Advanced Maternal Age and Risks for Adverse Pregnancy Outcomes: A Population-Based Study in Oman. *Health Care Women Int.* 2015 Oct 3;36(10):1081–103.
57. Vohr BR, Boney CM. Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008 Mar 7;21(3):149–57.
58. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. Vol. 90, *Obstetrics and Gynecology.* 1997. p. 869–73.
59. Jones CW. Gestational Diabetes and Its Impact on the Neonate. *Neonatal Netw J Neonatal Nurs.* 2001 Sep 1;20(6):17–23.
60. Yogev Y, Visser GHA. Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(2):77–84.
61. Wendland EM, Torloni M, Falavigna M, Trujillo J, Dode M, Campos M, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12(1):23.
62. Bryson CL, Ioannou GN, Rulyak SJ, Critchlow C. Association between Gestational Diabetes and Pregnancy-induced Hypertension. 2017;158(12):1148–53.
63. López J, Luna M, Navarro M, Pallardo L, Sancho MA. Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo. *Rev Española.* 2006;22(1):73–87.
64. Bonongwe P, Lindow SW, Coetzee EJ. Reproducibility of a 75G oral glucose tolerance test in pregnant women. *J Perinat Med.* 2015 Jan 1;43(3):333–8.

65. Maesa JM, Fernandez-Riejos P T-CM. Evaluation of D-100 VS G8 HPLC Analyzers for HbA1c Determination. *Clin Chem Lab Med*. 2015;
66. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, Robinson JG SA. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122(5):643–51.
67. Toulis KA, Stagnaro-Green A, Negro R. Maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr Pract*. 2014 Jul;20(7):703–14.
68. Wen J, Hong Q, Zhu L, Xu P, Fu Z, Cui X, et al. Association of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in second and third trimester with risk of gestational diabetes and other pregnancy outcomes. *Int J Obes*. 2017;41(4):489–96.
69. Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, Laneri M, Quarleri L, Scudeller L, et al. Gestational diabetes mellitus: including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(3):340–7.
70. Caglar GS, Ozdemir EDU, Cengiz SD, Demirtas S. Sex-hormone-binding globulin early in pregnancy for the prediction of severe gestational diabetes mellitus and related complications. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(11):1286–93.
71. Gokulakrishnan K, Maheswari K, Mahalakshmi MM, Kalaiyarasi G, Bhavadharini B, Pandey GK, et al. Association of Soluble (Pro) Renin Receptor with Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Pract*. 2015;21(1):7–13.
72. Zhao W, Pan J, Li H, Huang Y, Liu F, Tao M, et al. Relationship between High Serum Cystatin C Levels and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2016;11(2):e0147277.
73. Wolak T, Sergienko R, Wiznitzer A, Paran E, Sheiner E. High uric acid level during the first 20 weeks of pregnancy is associated with higher risk for gestational diabetes mellitus and mild preeclampsia. *Hypertens pregnancy*. 2012;31(3):307–15.
74. Bao W, Baecker A, Song Y, Kiely M, Liu S, Zhang C. Adipokine levels during the

- first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism*. 2015;64(6):756–64.
75. Report A, Consultation WHO. WHO | Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. 2011;1–25.
 76. International A, Committee E, Diabe- A, Federation ID, Committee IE, International T, et al. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327–34.
 77. Osterman-Golkar SM, Vesper HW. Assessment of the relationship between glucose and A1c using kinetic modeling. *J Diabetes Complications*. 2006;20(5):285–94.
 78. Gabbay KH, Hasty K, Breslow JL, Ellison RC, Bunn HF, Gallop PM. Glycosylated hemoglobins and long-term blood glucose control in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977 May;44(5):859–64.
 79. Lowe LP, Coustan DR, Metzger BE, Hadden DR, Dyer AR, Hod M, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35(3):574–80.
 80. Khalafallah A, Phuah E, Al-Barazan AM, Nikakis I, Radford A, Clarkson W, et al. Glycosylated haemoglobin for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *BMJ Open*. 2016;6(4):e011059.
 81. Renz PB, Cavagnoli G, Weinert LS, Silveiro SP, Camargo JL. HbA1c Test as a Tool in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135989.
 82. Kwon SS, Kwon J-Y, Park Y-W, Kim Y-H, Lim J-B. HbA1c for diagnosis and prognosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110(1):38–43.
 83. Sevket O, Sevket A, Ozel A, Dansuk R, Kelekci S. The use of HbA(1c) as an aid in the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2014;34(8):690–2.
 84. Rowan JA, Budden A, Ivanova V, Hughes RC, Sadler LC. Women with an

- HbA1c of 41-49 mmol/mol (5.9-6.6%): a higher risk subgroup that may benefit from early pregnancy intervention. *Diabet Med.* 2016;33(1):25–31.
85. Hughes RCE, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c $\geq 5.9\%$ (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2014;37(11):2953–9.
 86. Sacks DA, Greenspoon JS, Fotheringham N. Could the fasting plasma glucose assay be used to screen for gestational diabetes? *J Reprod Med.* 1992 Nov;37(11):907–9.
 87. Agarwal MM. Gestational diabetes mellitus: Screening with fasting plasma glucose. *World J Diabetes.* 2016;7(14):279–89.
 88. Zhu W, Fan L, Yang H, Kong L, Su S, Wang Z, et al. Fasting Plasma Glucose at 24-28 Weeks to Screen for Gestational Diabetes Mellitus New evidence from China. *Diabetes Care.* 2013;36(7):2038–40.
 89. Kuo C-H, Chen S-C, Fang C-T, Nien F-J, Wu E-T, Lin S-Y, et al. Screening gestational diabetes mellitus: The role of maternal age. *PLoS One.* 2017;12(3).
 90. Ruetschi JR, Jornayvaz FR, Rivest R, Huhn EA, Irion O, Boulvain M. Fasting glycaemia to simplify screening for gestational diabetes. *Bjog-an Int J Obstet Gynaecol.* 2016;123(13):2219–22.
 91. Anderson V, Ye C, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJG, Zinman B, et al. Fasting Capillary Glucose as a Screening Test for Ruling Out Gestational Diabetes Mellitus. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2013;35(6):515–22.
 92. Herrera E, Ph D, Ortega-senovilla H, Ph D. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy – Are these the cause of the problem? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(4):515–25.
 93. Glinioer D. The regulation of thyroid function in pregnancy pathways of endocrine adaption from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997;18(3):404–33.
 94. Santiago Fernandez P, Gonzalez-Romero S, Martin Hernandez T, Navarro Gonzalez E, Velasco Lopez I, Millan Ramirez MC. Abordaje del manejo de la

- disfunción tiroidea en la gestación. Documento de consenso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN). *Semergen*. 2015;41(6):315–23.
95. Santiago P, Berrio M, Olmedo P, Velasco I, Sánchez B, García E, et al. Valores de referencia de hormonas tiroideas en la población de mujeres gestantes de Jaén. *Endocrinol y Nutr*. 2011;58(2):62–7.
 96. Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, Perkins NJ, Silver R, Radin R, et al. Thyroid-stimulating hormone, anti-thyroid antibodies, and pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;(September):1–7.
 97. Yang S, Shi F-T, Leung PCK, Huang H-F, Fan J. Low Thyroid Hormone in Early Pregnancy Is Associated with an Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(September):jc20161506.
 98. Aguayo-Canela M. Cómo hacer una Regresión Logística con SPSS © “ paso a paso ”. (I) Resumen [Internet]. Docuweb Fabis. 2007. p. 1–16. Available from: http://www.fabis.org/html/archivos/docuweb/Regres_log_1r.pdf
 99. Jokín de Irala MÁM-G y FGG. ¿Qué es una variable de confusión? *Med Clin (Barc)*. 2001;117(10):377–85.
 100. Harrison CL, Lombard CB, East C, Boyle J, Teede HJ. Risk stratification in early pregnancy for women at increased risk of gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107(1):61–8.
 101. Teede HJ, Harrison CL, Teh WT, Paul E, Allan CA. Gestational diabetes: Development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2011;51(6):499–504.
 102. Theriault S, Giguere Y, Masse J, Girouard J, Forest J-C. Early prediction of gestational diabetes: a practical model combining clinical and biochemical markers. Vol. 54, *Clin Chem Lab Med*. Copyright (C) 2016 Walter de Gruyter: (1)CHU de Quebec Research Center, Quebec City, QC, Canada; 2016. p. 509–18.
 103. Gabbay-Benziv R, Doyle LE, Blitzler M, Baschat AA. First trimester prediction of maternal glycemic status. *J Perinat Med*. 2015;43(3):283–9.
 104. Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of

- gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011 Feb;31(2):135–41.
105. Leeuwen M Van, Opmeer BC, Zweers EJK, Ballegooie E Van, Brugge HG, Valk HW De. Estimating the risk of gestational diabetes mellitus : a clinical prediction model based on patient characteristics and medical history. 2009;69–75.
 106. Phaloprakarn C, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S. A risk score for selective screening for gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145(1):71–5.
 107. Gill PK, Choo WY, Bulgiba AM. How useful is clinical scoring in reducing the need for gestational diabetes screening? *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2012;32(2):69–74.
 108. Gobl CS, Bozkurt L, Rivic P, Schernthaner G, Weitgasser R, Pacini G, et al. A two-step screening algorithm including fasting plasma glucose measurement and a risk estimation model is an accurate strategy for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2012;55(12):3173–81.
 109. Ortega Calvo M, Cayuela Domínguez A. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. *Rev Esp Salud Pública.* 2002;76(2):409–22.
 110. Syngelaki A, Pastides A, Kotecha R, Wright A, Akolekar R, Nicolaides KH. First-Trimester Screening for Gestational Diabetes Mellitus Based on Maternal Characteristics and History. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38(1):14–21.
 111. Agarwal MM, Hughes PF, Punnose J, Ezimokhai M, Thomas L. Gestational diabetes screening of a multiethnic, high-risk population using glycated proteins. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001;51(1):67–73.
 112. Rajput R, Yadav Y, Rajput M, Nanda S. Utility of HbA1c for diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;98(1):104–7.
 113. Ye M, Liu Y, Cao X, Yao F, Liu B, Li Y, et al. The utility of HbA1c for screening gestational diabetes mellitus and its relationship with adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;114:43–9.
 114. Wolfenbuttel BH, Herman WH, Gross JL, Dharmalingam M, Honghua HJ, Hardin

- DS. Ethnic Differences in Glycemic Markers in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(October):2931–6.
115. Liu D, Wang Y, Li R, Dai Z, Zhou R, Liu J, et al. [Effect of Plasma Lipids on GDM in the First Trimester of Pregnant Women: a Prospective Cohort Study]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2016;47(1):64–72.
 116. Wang C, Zhu W, Wei Y, Su R, Feng H, Hadar E, et al. The associations between early pregnancy lipid profiles and pregnancy outcomes. *J Perinatol*. 2017;37(2):127–33.
 117. Hershman JM. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18(2):249–65.
 118. Cavanillas B, Claret L. Prevalencia de diabetes mellitus gestacional . Un estudio de base poblacional. 2016;61(5):255–63.
 119. C. David Naylor, D.Phil., Mathew Sermer EC and DF. Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1997;1591–6.
 120. Caliskan E, Kayikcioglu F, Ozturk N, Koc S, Haberal A. A population-based risk factor scoring will decrease unnecessary testing for the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(6):524–30.
 121. Kumru P, Arisoy R, Erdogan E, Demirci O, Kavrut M, Ardic C, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus at first trimester in low-risk pregnancies. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(6):815–20.

Anexos

